

NGHIÊN CỨU CHUYỂN HÓA ZERUMBONE OXIT VỚI MỘT SỐ AXIT HYDRAZID THƠM

VƯƠNG VĂN TRƯỜNG ⁽¹⁾, PHẠM DUY NAM ⁽¹⁾, TRỊNH THỊ THÙY LIÊN ⁽²⁾,
PHẠM THỊ DUYỄN ⁽³⁾, NGUYỄN ĐĂNG ĐẠT ⁽³⁾

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Zerumbone (2,6,9,9 - tetramethyl-[2E, 6E, 10E] - cycloundeca-2,6,10-trien-1-on) là một sesquiterpen được phân lập từ cây gừng gió (*Zingiber Zerumbet* Smith), phân bố rộng rãi ở Đông Nam Á [1]. Về mặt cấu tạo, sesquiterpen này có chứa hợp phần α,β -keton không no, một nối đôi biệt lập ở vị trí số 6 và 2 nhóm methyl ở dạng gemdimethyl ở vị trí số 9. Một vài nghiên cứu gần đây đã cho thấy zerumbone có khả năng ức chế hiệu quả sự hình thành và phát triển của một số dòng tế bào ung thư như ung thư đại tràng [2, 3], ung thư vú [2], ung thư máu [4, 1]... nhưng không làm ảnh hưởng đến các tế bào thường [2]. Ngoài ra, các dẫn xuất của zerumbone cũng thể hiện nhiều hoạt tính sinh học như chống ung thư, chống oxy hóa... [5]. Các báo cáo cũng chỉ ra rằng hầu hết các biến đổi hóa học đều được tập trung ở hai trung tâm phản ứng của zerumbone là nối đôi biệt lập và hệ liên hợp α,β -keton không no, trong đó một trong các hướng đã được nghiên cứu là can thiệp vào nối đôi biệt lập để tạo ra hợp chất trung gian quan trọng zerumbone oxit bằng phản ứng của zerumbone với tác nhân oxy hóa là *m*-CPBA ở nhiệt độ thấp.

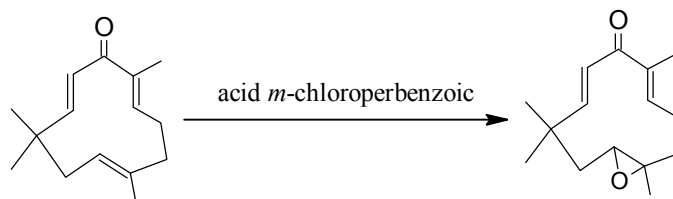
Các hydrazid là một trong các dẫn xuất điển hình của axit carboxylic. Hợp chất này thể hiện nhiều hoạt tính sinh học bao gồm kháng vi sinh vật [6], chống ung thư [7], chống viêm [8], kháng virus [9], và chống sốt rét [10]. Mặt khác, các hydrazid cũng dễ dàng chuyển hóa thành nhóm chất có hoạt tính hấp dẫn hydrazid - hydrazon bằng phản ứng với các hợp chất chứa nhóm carbonyl trong đó có zerumbone.

Trong bài báo này, chúng tôi giới thiệu kết quả tổng hợp các dẫn xuất mới hydrazid - hydrazon của zerumbone bằng phản ứng ngưng tụ zerumbone oxit với các axit hydrazid thơm và xác định cấu trúc của chúng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

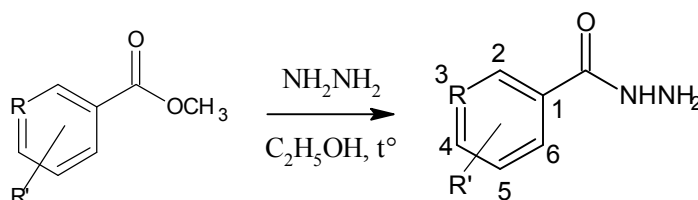
Zerumbone và zerumbone oxit được phân lập và tổng hợp tại Phòng Vật liệu, Viện Độ bền nhiệt đới, Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga. Điểm nóng chảy được đo trên máy Bamstead Electrothermal 9100 của Anh, tốc độ gia nhiệt 1°C/phút. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng với hệ dung môi *n*-hexan/EtOAc. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H và ¹³C được đo trên máy AVANCE Spectrometer (BRUCKER, Germany) ở các tần số 500 MHz và 125 MHz, dung môi DMSO-d₆ và phổ MS đo trên máy LC-MSD-Trap-SL. Các loại phổ đều được đo tại Trung tâm các phương pháp phổ ứng dụng, Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.1. Tổng hợp zerumbone oxit



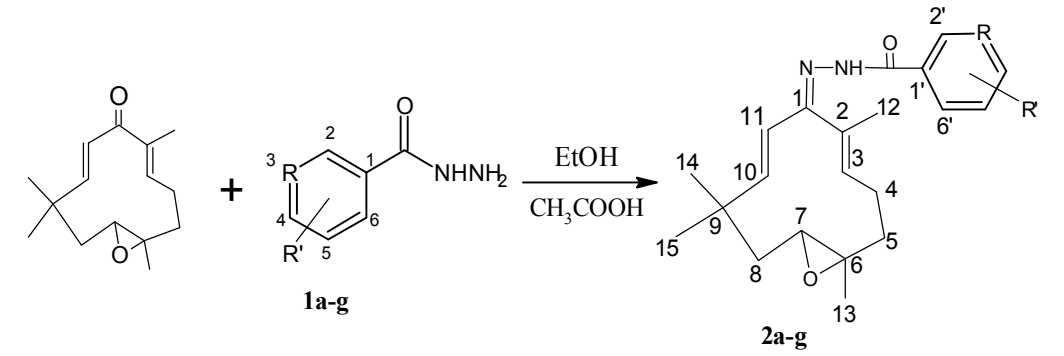
Nhỏ từ từ từng giọt dung dịch được điều chế từ 1,2 g (7 mmol) axit *m*-chloroperbenzoic (*m*-CPBA) trong 30 ml CH_2Cl_2 vào hỗn hợp của 1,22 g (5,6 mmol) zerumbone trong 20 ml CH_2Cl_2 sao cho nhiệt độ phản ứng luôn duy trì ở $-5 \div 0^\circ\text{C}$. Quá trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi *n*-hexan: EtOAc / 17:3. Sau khi kết thúc phản ứng (4h) thêm 10 ml Na_2CO_3 5% (pH=9) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết lấy phần hữu cơ, rửa bằng nước đến pH=7, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cất loại dung môi thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ dung môi *n*-hexan:EtOAc / 17:3 thu sản phẩm tinh khiết có $\text{Đ}_{\text{nc}} = 97 - 98^\circ\text{C}$. Phổ $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$, δ_{H} (ppm): 6,08 (s, 2H, H-11, H-10), 6,11 (quartet of d, 1H, $J = 9,5, 1,5$, H-3), 2,81 (1H, dd, $J = 11, 1,5$ Hz, H-7), 2,28-2,45 (2H, m, H-4), 2,1-2,15 (1H, m, H-5), 1,8 (1H, d, $J = 14,0$ Hz, H-8), 1,75 (3H, s, H-12), 1,41 (1H, dd, $J = 14,0, 11,2$ Hz, H-8), 1,27-1,33 (1H, m, H-5), 1,27 (3H, s, CH_3 -14 hoặc 15), 1,15 (3H, s, CH_3 -13), 1,03 (3H, s, CH_3 -15 hoặc 14); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$, δ (ppm): 202,1 (C1), 159,16 (C10), 147,79 (C3), 138,59 (C2), 128,07 (C11), 61,43 (C7), 61,0 (C6), 42,07 (C8), 37,42 (C5), 35,65 (C9), 29,41 (CH_3 -14 hoặc 15), 24,33 (C4), 23,6 (CH_3 -15 hoặc 14), 15,4 (CH_3 -13), 11,88 (CH_3 -12); **Phổ MS**: m/z 257,06 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), pic cơ sở 100%, 235,08 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2.2. Tổng hợp các axit hydrazid thơm



Cho 10 mmol este thơm và 15 ml ethanol vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 ml. Khuấy đều cho đến khi chất rắn tan hết thì thêm vào và 6 ml $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 80%. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng, đồng thời kiểm tra sự kết thúc của phản ứng bằng sắc ký bản mỏng với hệ dung môi EtOAc/*n*-hexan: 3/1. Thời gian phản ứng từ 3-4h. Hỗn hợp phản ứng được đem cô cạn dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được kết tinh lại trong ethanol 96% thu được sản phẩm sạch (bảng 1).

Kí hiệu	Tinh thể	T_m ($^{\circ}\text{C}$)	Hiệu suất (%)	Phổ MS (m/z) $[\text{M}-\text{H}]^+$	Phổ ^1H NMR (DMSO - d_6), δ_{H} (ppm)
1a	trắng	112,0-113,0	81	135	7,82 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-7 & H-3), 7,40 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-3 & H-4), 7,50 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-4), 9,78 (s, 1H, NH), 4,48 (s, 2H, NH_2).
1b	trắng ngà	153,4-154,2	83	179,97	7,63 (s, 1H, H-7), 8,36 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-4), 7,77 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-4), 8,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-3), 10,16 (s, 1H, NH), 4,62 (s, 2H, NH_2).
1c	vàng	210,0-211,0	75	179,97	8,04 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-7 & H-3), 8,29 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-3 & H-4), 10,13 (s, 1H, NH), 4,65 (s, 2H, NH_2).
1d	trắng	136,0-137,0	71	164,98	6,97 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-7 & H-3), 7,79 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3 & H-4), 9,61 (s, 1H, NH), 4,41 (s, 2H, NH_2), 3,79 (s, 3H, OCH_3).
1e	trắng	154,0-155,0	79	135,97	8,96 (d of s, 1H, $J = 1,5$ Hz, H-7), 8,68 (dd, 1H, $J = 5,5$; 1,5 Hz, H-4), 8,15 (t of d, 1H, $J = 8,0$; 2,0 Hz, H-4), 7,48 (d of t, 1H, $J = 6,5$; 3,0 Hz, H-4), 9,96 (s, 1H, NH), 4,58 (s, 2H, NH_2).
1g	trắng ngà	163,0-164,0	72	168,91	7,52 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-7 & H-3), 7,83 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3 & H-4), 9,85 (s, 1H, NH), 4,52 (s, 2H, NH_2).



Cho 1 mmol (0,234 g) zerumbone oxit và 5 ml ethanol khan vào bình cầu dung tích 50 ml kết hợp khuấy từ. Thêm vào bình cầu 1,2 mmol axit hydrazid thơm (**1a-g**), sau đó cho thêm ethanol khan đến khi axit hydrazid tan hết, cho dung dịch trong suốt. Nhỏ giọt từ từ 4 ml axit acetic băng và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trên bếp khuấy từ cho đến khi sắc ký bản mỏng (*n*-hexan/EtOAc) chỉ ra rằng zerumbone oxit đã chuyển hóa hết. Sau khi loại bỏ dung môi, sản phẩm phản ứng được chạy sắc ký cột với hệ dung môi *n*-hexan/EtOAc, tiếp theo là kết tinh lại trong hệ *n*-hexan/EtOAc đã chạy cột để thu sản phẩm **2a-g**.

Dữ liệu các loại phổ xác định cấu trúc các chất **2a** → **2g**

Hợp chất 2a (công thức phân tử: $C_{22}H_{28}N_2O_2$, tên: (*Z*)-*N'*-((4*E*,7*E*)-1,5,9,9-tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-4,7-dien-6-ylidene)benzohydrazide): Hệ dung môi: *n*-Hexan / EtOAc : 2/1. Tinh thể màu trắng, D_{nc} (°C) = 227,5-229,5; hiệu suất 37,1%; 1H NMR (*DMSO* - d_6), δ_H (ppm): 1,78 (d, 1H, J = 13,5 Hz, H-8), 1,4 (dd, 1H, J = 13,5 Hz; 11,25 Hz, H-8), 2,76 (dd, 1H, J = 11,25 Hz; 1,5 Hz, H-7), 2,1 (d, 1H, J = 13,0 Hz, H-4), 1,23-1,31 (m, 1H, H-4), 2,23-2,4 (m, 2H, H-5), 5,68 (dd, 1H, J = 10,0 Hz; 1,5 Hz, H-3), 6,58 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-11), 5,75 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-10), 1,13 (s, 3H, H-13), 1,89 (s, 3H, H-12), 1,33 (s, 3H, H-14 hoặc 15), 1,07 (s, 3H, H-14 hoặc 15), 7,78 (dd, 2H, J = 7,5 Hz; 1,5 Hz, H-2' & 6'), 7,47 (t, 2H, J = 7,5 Hz, H-3' & 5'), 7,36 (t, 1H, J = 7,5 Hz, H-4'), 10,14 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (*DMSO* - d_6), δ (ppm): 41,97 (C-8), 61,4 (C-7), 60,61 (C-6), 37,65 (C-5), 23,02 (C-4), 139,98 (C-3), 136,85 (C-2), 128,9 (C-1), 120,96 (C-11), 153,75 (C-10), 35,65 (C-9), 14,98 (C-13), 13,92 (C-12), 29,61 (C-14), 23,93 (C-15), 134,069 (C-1'), 127,75 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 130,71 (C-4'); **Phổ MS**: m/z 353,13 ($[M+H]^+$), pic cơ sở 100%.

Hợp chất 2b (công thức phân tử: $C_{22}H_{27}N_3O_4$, tên: (*Z*)-3-nitro-*N'*-((4*E*,7*E*)-1,5,9,9-tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-4,7-dien-6-ylidene)benzohydrazide): Hệ dung môi: *n*-Hexan / EtOAc : 2/1. Tinh thể màu trắng, D_{nc} (°C) = 183,4-184,6; hiệu suất 43,3%; 1H NMR (*DMSO* - d_6), δ_H (ppm): 1,79 (d, 1H, J = 13 Hz, H-8), 1,41 (dd, 1H, J = 13,5 Hz; 11,5 Hz, H-8), 2,76 (dd, 1H, J = 11 Hz; 1,5 Hz, H-7), 2,1 (d, 1H, J = 13,25 Hz, H-4), 1,12-1,31 (m, 1H, H-4), 2,22-2,4 (m, 2H, H-5), 5,71 (dd, 1H, J = 9,75 Hz; 1,25 Hz, H-3), 6,58 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-11), 5,77 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-10), 1,13 (s, 3H, H-13), 1,87 (s, 3H, H-12), 1,34 (s, 3H, H-14 hoặc 15), 1,08 (s, 3H, H-14 hoặc 15), 8,6 (s, 1H, H-2'), 8,21 (dd, 1H, J = 8,0 Hz; 1,25 Hz, H-6'), 7,78 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H-5'), 8,36 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H-4'), 10,56 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (*DMSO* - d_6), δ (ppm): 41,97 (C-8), 61,37 (C-7), 60,59 (C-6), 37,63 (C-5), 23,03 (C-4), 140,54 (C-3), 136,62 (C-2), 129,4 (C-1), 120,97 (C-11), 154,01 (C-10), 35,67 (C-9), 14,98 (C-13), 13,81 (C-12), 29,5 (C-14), 23,94 (C-15), 135,56 (C-1'), 152,9 (C-2'), 150,8 (C-6'), 161,1 (C-3'), 125,1 (C-5'), 143,9 (C-4'), 183,13 (C=O); **Phổ MS**: m/z 398,12 ($[M+H]^+$), pic cơ sở 100%.

Hợp chất 2c (công thức phân tử: $C_{22}H_{27}N_3O_4$, tên: (Z)-4-nitro-*N'*-((4*E*,7*E*)-1,5,9,9-tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-4,7-dien-6-ylidene)benzohydrazide): Hệ dung môi: *n*-Hexan / EtOAc : 2/1. Tinh thể màu vàng, D_{nc} ($^{\circ}C$) = 227,5-228,5; hiệu suất 37,8%; 1H NMR (**DMSO - d_6**), δ_H (ppm): 1,79 (d, 1H, J = 14,0 Hz, H-8), 1,4 (dd, 1H, J = 14,0 Hz; 11,5 Hz, H-8), 2,75 (d, 1H, J = 10,5 Hz, H-7), 2,1 (d, 1H, J = 12,5 Hz, H-4), 1,21-1,31 (m, 1H, H-4), 2,21-2,38 (m, 2H, H-5), 5,7 (d, 1H, J = 9,0 Hz, H-3), 6,57 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-11), 5,76 (d, 1H, J = 16,0 Hz, H-10), 1,13 (s, 3H, H-13), 1,87 (s, 3H, H-12), 1,33 (s, 3H, H-14 & H-15), 1,08 (s, 3H, H-14 & H-15), 7,99 (d, 2H, J = 8,0 Hz, H-2' & 6'), 8,29 (t, 2H, J = 8,5 Hz, H-3' & 5'), 10,53 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (**DMSO - d_6**), δ (ppm): 41,99 (C-8), 61,36 (C-7), 60,59 (C-6), 37,60 (C-5), 23,04 (C-4), 140,48 (C-3), 136,67 (C-2), 129,2 (C-1), 120,98 (C-11), 154,1 (C-10), 35,66 (C-9), 14,99 (C-13), 13,88 (C-12), 29,51 (C-14), 23,95 (C-15), 147,8 (C-1'), 129,5 (C-2' & 6'), 122,85 (C-3' & 5'), 168,0 (C-4'); **Phổ MS**: m/z 398,09 ($[M+H]^+$), pic cơ sở 100%.

Hợp chất 2d (công thức phân tử: $C_{23}H_{30}N_2O_3$, tên: (Z)-4-methoxy-*N'*-((4*E*,7*E*)-1,5,9,9-tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-4,7-dien-6-ylidene)benzohydrazid): Hệ dung môi: *n*-Hexan / EtOAc : 2/1. Tinh thể màu trắng, D_{nc} ($^{\circ}C$) = 180,5-182,0; hiệu suất 38,1%; 1H NMR (**DMSO - d_6**), δ_H (ppm): 1,79 (d, 1H, J = 13,5 Hz, H-8), 1,4 (dd, 1H, J = 13,75 Hz; 11,25 Hz, H-8), 2,76 (dd, 1H, J = 11,0 Hz; 1,0 Hz, H-7), 2,1 (d, 1H, J = 13,0 Hz, H-4), 1,22-1,31 (m, 1H, H-4), 2,23-2,4 (m, 2H, H-5), 5,67 (dd, 1H, J = 9,5 Hz; 1,5 Hz, H-3), 6,58 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-11), 5,74 (d, 1H, J = 16 Hz, H-10), 1,13 (s, 3H, H-13), 1,9 (s, 3H, H-12), 1,34 (s, 3H, H-14 hoặc 15), 1,07 (s, 3H, H-14 hoặc 15), 7,01 (d, 2H, J = 9,0 Hz, H-2' & 6'), 7,8 (d, 2H, J = 9,0 Hz, H-3' & 5'), 9,96 (s, 1H, NH), 3,83 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (**DMSO - d_6**), δ (ppm): 41,97 (C-8), 61,42 (C-7), 60,63 (C-6), 37,66 (C-5), 23,01 (C-4), 139,8 (C-3), 136,9 (C-2), 129,3 (C-1), 120,92 (C-11), 153,68 (C-10), 35,67 (C-9), 14,98 (C-13), 13,95 (C-12), 29,65 (C-14), 23,93 (C-15), 143,8 (C-1'), 129,83 (C-2' & 6'), 113,19 (C-3' & 5'), 166,8 (C-4'), 55,11 (OCH₃); **Phổ MS**: m/z 383,13 ($[M+H]^+$), pic cơ sở 100%.

Hợp chất 2e (công thức phân tử: $C_{21}H_{27}N_3O_2$, tên: (Z)-*N'*-((4*E*,7*E*)-1,5,9,9-tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-4,7-dien-6-ylidene)nicotinohydrazide): Hệ dung môi: *n*-Hexan / EtOAc : 1/2. Tinh thể màu trắng, D_{nc} ($^{\circ}C$) = 248-249,5; hiệu suất 39,7%; 1H NMR (**DMSO - d_6**), δ_H (ppm): 1,88 (d, 1H, J = 14,0 Hz, H-8), 1,4 (dd, 1H, J = 14,0 Hz; 11,0 Hz, H-8), 2,76 (dd, 1H, J = 11,0 Hz; 1,5 Hz, H-7), 2,1 (d, 1H, J = 13,0 Hz, H-4), 1,22-1,31 (m, 1H, H-5), 2,22-2,39 (m, 2H, H-4), 5,69 (dd, 1H, J = 8,5 Hz; 1,5, H-3), 6,58 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-11), 5,76 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-10), 1,13 (s, 3H, H-13), 1,87 (s, 3H, H-12), 1,34 (s, 3H, H-14 hoặc 15), 1,08 (s, 3H, H-14 hoặc 15), 8,93 (ds, 1H, J = 1,5 Hz, H-2'), 8,12 (td, 1H, J = 7,5 Hz; 2,0 Hz, H-6'), 7,5 (t, 1H, J = 6,25 Hz, H-5'), 8,69 (ds, 1H, J = 3,5 Hz, H-4'), 10,42 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (**DMSO - d_6**), δ (ppm): 42 (C-8), 61,37 (C-7), 60,6 (C-6), 37,65 (C-

5), 23,04 (C-4), 140,25 (C-3), 136,68 (C-2), 129,91 (C-1), 120,99 (C-11), 153,95 (C-10), 35,66 (C-9), 14,99 (C-13), 13,9 (C-12), 29,52 (C-14), 23,94 (C-15), 142,2 (C-1'), 151,2 (C-2'), 148,6 (C-6'), 122,81 (C-5'), 136,68 (C-4'); **Phổ MS**: m/z 352,12 ($[M-H]^+$), pic cơ sở 100%, 353,13 ($[M]^+$).

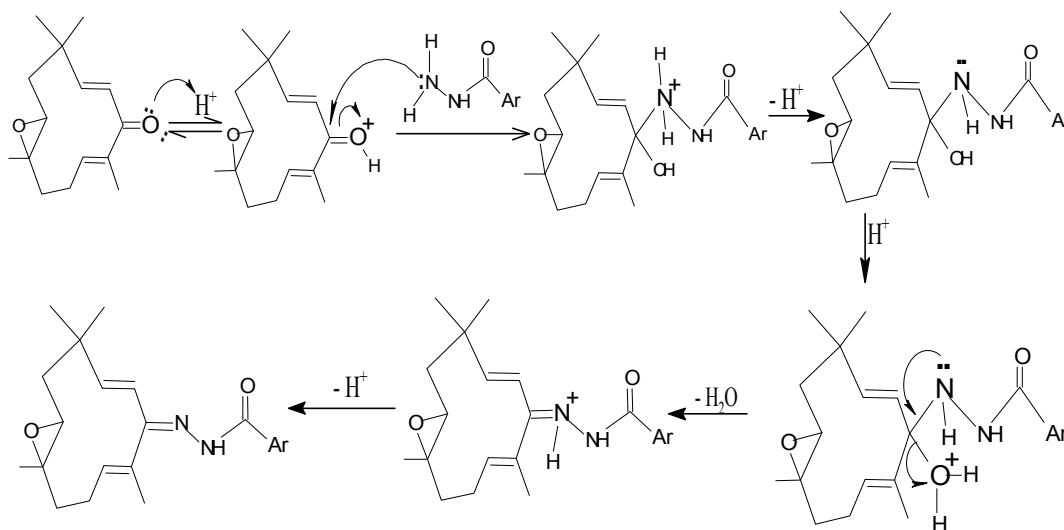
Hợp chất 2g (Công thức phân tử: $C_{22}H_{27}ClN_2O_2$, tên: (Z)-4-chloro-N'-((4E,7E)-1,5,9,9-tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-4,7-dien-6-ylidene) benzohydrazide): Hệ dung môi: *n*-Hexan / EtOAc : 3/1. Tinh thể màu trắng, D_{nc} ($^{\circ}C$) = 216-218; hiệu suất 36,0%; 1H NMR (**DMSO - d_6**), δ_H (ppm): 1,87 (d, 1H, $J = 14,0$ Hz, H-8), 1,4 (dd, 1H, $J = 14,0$ Hz; 11,25 Hz, H-8), 2,76 (dd, 1H, $J = 11,0$ Hz; 1,0 Hz, H-7), 2,1 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz, H-4), 1,22-1,31 (m, 1H, H-4), 2,23-2,39 (m, 2H, H-5), 5,68 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-3), 6,57 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-11), 5,75 (d, 1H, $J = 16$ Hz, H-10), 1,12 (s, 3H, H-13), 1,88 (s, 3H, H-12), 1,33 (s, 3H, H-14 hoặc H-85), 1,07 (s, 3H, H-14 hoặc H-85), 7,21 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2' & 6'), 7,8 (t, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3' & 5'), 10,25 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (**DMSO - d_6**), δ (ppm): 41,97 (C-8), 61,39 (C-7), 60,62 (C-6), 37,65 (C-5), 23,04 (C-4), 140,14 (C-3), 136,78 (C-2), 129,1 (C-1), 120,97 (C-11), 153,89 (C-10), 35,66 (C-9), 14,99 (C-13), 13,94 (C-12), 29,58 (C-14), 23,95 (C-15), 135,7 (C-1'), 127,78 (C-2' & 6'), 129,8 (C-3' & 5'), 132,83 (C-4'); **Phổ MS**: m/z 387,9 ($[M+H]^+$), pic cơ sở 100%.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Phản ứng ngưng tụ của zerumbone oxit với các axit hydrazid thơm được thực hiện trong dung môi ethanol khan với sự có mặt của xúc tác axit acetic bằng.

Phản ứng này xảy ra theo cơ chế cộng - tách ở nhóm chức carbonyl, gồm hai giai đoạn: Cộng nucleophil vào nhóm carbonyl và dehydrat hóa.

Cơ chế phản ứng:



Ở đây axit acetic bằng được sử dụng làm xúc tác để tạo môi trường axit nhằm hoạt hóa nhóm carbonyl trong giai đoạn cộng nucleophil và proton hóa nhóm hydroxy giúp tách loại một phân tử nước trong giai đoạn dehydrat hóa. Một điều quan trọng cần phải lưu ý đó là giai đoạn cộng nucleophil của phản ứng không cần một axit mạnh hơn làm xúc tác, vì các axit này không hoạt hóa nhóm amin do tạo thành amoni với các axit này. Mặt khác phản ứng này là một phản ứng thuận nghịch, do đó cần hạn chế sự có mặt của nước trong hỗn hợp phản ứng, tránh không cho liên kết azomethin tạo thành bị thủy phân.

Cấu trúc của các sản phẩm tạo thành từ các phản ứng ngưng tụ được xác định bởi phương pháp phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR và MS.

Khi so sánh phổ ^1H NMR của các hợp chất tổng hợp được với phổ chuẩn của zerumbone oxit, chúng tôi nhận thấy trên phổ có thêm sự xuất hiện của các tín hiệu cộng hưởng ở vùng thơm (7 - 8,9 ppm) và đặc biệt là sự xuất hiện của tín hiệu cộng hưởng singlet có độ chuyển dịch hóa học ở khoảng 10 ppm của proton CO-NH. Điều này chứng tỏ zerumbone oxit đã được chuyển hóa.

Trên phổ MS của các hợp chất ngưng tụ được đều thấy xuất hiện các pic của ion phân tử là pic cơ sở $[\text{M-H}]^+$ phù hợp với kết quả tính toán theo lý thuyết. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy các pic ion mảnh có cường độ rất thấp, điều này chứng tỏ các hợp chất tổng hợp được tương đối bền vững.

4. KẾT LUẬN

- Đã chuyển hoá zerumbone thành zerumbone oxit và tổng hợp được 6 axit hydrazid thơm, từ đó tổng hợp được 6 hợp chất mới bằng phản ứng ngưng tụ của zerumbone oxit với 6 axit hydrazid thơm.

- Bằng các phương pháp phổ hiện đại như ^1H NMR, ^{13}C NMR và MS để nghiên cứu cấu trúc của các chất tổng hợp được, đã khẳng định cấu trúc của các chất đã tổng hợp là phù hợp với định hướng tổng hợp ban đầu của nhóm nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kitayama T., Okamoto T., Hill R. K., Kawai Y., Takahashi S., Yonemo S., Yamamoto Y., Ohe K., Uemura S., Sawada S., *Chemistry of Zerumbone. 1. Simplified isolation, conjugate addition reactions, and a unique ring contracting transannular reaction of its dibromide*, J Org Chem, 1999, **64**(8):2667-2672.

2. Murakami A., Takahashi D., Kinoshita T., Koshimizu K., Kim H. W., Yoshihiro A., Nakamura Y., Jiwa Jinda S., Terao J., Ohigashi H., *Zerumbone, a Southeast Asian ginger sesquiterpene, markedly suppresses free radical generation, proinflammatory protein production, and cancer cell proliferation accompanied by apoptosis: the alpha, beta-unsaturated carbonyl group is a prerequisite*. *Carcinogenesis*, 2002, **23**(5):795-802.
3. Kirana C., McIntosh G. H., Record I. R., Jones G. P., *Antitumor activity of extract of Zingiber aromaticum and its bioactive sesquiterpenoid zerumbone*, *Nutr Cancer*, 2003, **45**(2):218-225.
4. Kitayama T., Nagao R., Masuda T., Hill R. K., Morita M., Takatani M., Sawada S., Okamoto T., *Chemistry of Zerumbone IV: Asymmetric synthesis of Zerumbol*, *Journal of molecular catalysis B: Enzymatic*, 2002, **17**, p.75-79.
5. Kitayama T., Takatani M., Yamamoto K., Utsumi R., Okamoto T., Hill R. K., Kawai Y., Sawada S., *Chemistry of zerumbone 2. Regulation of ring bond cleavage and unique antibacterial activities of zerumbone derivatives*, *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 2001, **65**, p.2193-2199.
6. Bayrak H., Demirbas A., Demirbas N., Karaoglu S. A., *Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic axit hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities*, *Eur J Med Chem*, 2009, **44**, p.4362-4366.
7. Nayyar A., Monga V., Malde A. K., Coutinho E., Jaina R., *Synthesis, anti-tuberculosis activity, and 3D-QSAR study of 4-(adamantan-1-yl)-2-substituted quinolines*, *Bioorgan Med Chem*, 2007, **15**, p.626-640.
8. Bhandari S. V., Bothara K. G., Raut M. K., Patil A. A., Sarkate A. P., Mokale V. J., *Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenicity studies of novel S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of diclofenac axit as nonulcerogenic derivatives*, *Bioorg. Med Chem*, 2008, **16**, p.1822-1831.
9. Leite A. C. L., Lima R. S. D., Moreira D. R., Cardoso M. V., Brito A.C.G.D, Santos L.M.F.D, Hernandez M. Z., Kipustok A. C., Lima R. S. D., Soares M.B.P, *Synthesis, docking and in vitro activity of thiosemicarbazones, aminoacyl-thiosemicarbazides and acyl-thiazolidones against trypanosoma*, *Bioorg. Med Chem*, 2006, **14**, p.3749-3757.
10. Gemma S., Kukreja G., Fattorusso C., Persico M., Romano M. P., Altarelli M., Savini L., Campiani G., Fattorusso E., Basilico N., Taramelli D., Yardley V., Butini S., *Synthesis of N1-arylidene-N2-quinolyl- and N2-acrydinyldiazones as potent antimalarial agents active against Cq resistant P. falciparum strains*, *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**, p.5384-5388.

SUMMARY

STUDY ON TRANSFORMATION OF ZERUMBONE OXIDE WITH AROMATIC HYDRAZIDE

Zerumbone was isolated from several plant species of the Zingiberaceae family which have many potential biological activities, such as antiproliferative, antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer activities. Due to these biological effects, many scientists have managed to synthesize zerumbone derivatives and evaluate their bioactivities. In this paper, we report some results in the synthesis of six new zerumbone derivatives by the *condensation* of zerumbone oxide with aromatic hydrazides. The structures of these compounds have been confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and ESI-MS spectroscopic data.

Từ khóa: Zerumbone, zerumbone oxide, aromatic hydrazide, condensation.

Nhận bài ngày 24 tháng 12 năm 2014

Hoàn thiện ngày 25 tháng 4 năm 2015

(¹) Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga

(²) Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

(³) Trường Đại học Sư phạm Hà Nội