

TỔNG HỢP MỘT SỐ CHALCONE CÓ CHỨA NHÓM AZIDE

NGUYỄN TRỌNG DÂN ⁽¹⁾, NGUYỄN TRƯỜNG GIANG ⁽¹⁾,

LƯU VĂN CHÍNH ⁽²⁾, NGUYỄN MẠNH CƯỜNG ⁽²⁾

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các benzylideneacetophenone tạo nên một lớp các chất màu xuất hiện trong tự nhiên gọi là chalcone. Về mặt cấu trúc, chalcone có chứa nhóm carbonyl α , β -không no, một bộ khung quan trọng được sử dụng rất phổ biến trong quá trình thiết kế nhiều loại thuốc khác nhau, đặc biệt là các loại thuốc chống ung thư [1]. Các chalcone có thể được gắn thêm các nhóm thế khác nhau trong các vòng thơm như nhóm NO_2 , NH_2 , các nhóm hydroxyl, nhóm benzotriazolyl methyl và nhóm imidazolyl methyl... Gần đây, đã có công bố tổng hợp các chalcone có chứa nhóm azide được sử dụng như là chất đích hoặc là các chất trung gian cho các phản ứng tiếp theo [2, 3]. Trong hóa học hữu cơ, nhóm azide có thể được dùng trong thiết kế thuốc như AZT [4] hoặc sử dụng làm chất trung gian quan trọng trong tổng hợp các amine [5], đóng vòng triazole (phản ứng click) [6], phản ứng Boyer [7] hoặc phản ứng tổng hợp các imine [8]. Trong bài báo này, nhóm tác giả giới thiệu kết quả tổng hợp một số azidoethoxychalcone của 2,4-dihydroxychalcone có chứa các nhóm thế khác nhau trong hợp phần aldehyde, các azide này được xem là các dẫn xuất trung gian quan trọng để tổng hợp các chất mới có nhiều hoạt tính tiềm năng như kháng nấm, kháng khuẩn và gây độc tế bào thông qua phản ứng click. Từ đó đưa ra được ảnh hưởng của nhóm thế đến hoạt tính sinh học nghiên cứu.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp 4-(2-chloroethoxy)-2-hydroxyacetophenone (2)

Dung dịch của 25 mmol (3,8 g) 2,4-dihydroxyacetophenone **1** trong 35 ml DMF khan được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 10 giờ với 125 mmol (10 ml) dichloroethane và 75 mmol (10,35 g) K_2CO_3 khan. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được pha loãng bằng 250 ml nước cất. Chiết hỗn hợp 3 lần x 50 ml ethyl acetate, gộp tất cả dịch chiết và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô đuổi dung môi, cặn chiết được phân tách bằng sắc ký cột chất hấp phụ silicagel 60, 0,04-0,06 mm, hệ dung môi n-hexane/ acetone (3/1). Thu được sản phẩm **2** là tinh thể màu trắng. Hiệu suất 61%; MP: $99-100^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 12,6 (s, 1H, OH); 7,85 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 6,56 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H-5); 6,5 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-3); 4,34 (t, $J = 5,25$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-$); 3,95 (t, $J = 5$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$); 2,57 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 125 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 203,2 (C=O); 164,4 (C-2); 164 (C-4); 133,4 (C-6), 114,1 (C-1); 107,5 (C-5); 101,4 (C-3); 68,4 ($-\text{OCH}_2-$); 42,8 ($-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$); 26,7 (CH_3). HR-ESI-MS: tính toán cho công thức $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$: 214,0397, tìm thấy: 214,0387.

2.2. Tổng hợp 4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxyacetophenone (3)

Dung dịch của 15 mmol (3,22 g) hợp chất **2** trong 50 ml DMSO khan được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 24 giờ với 30 mmol (1,95 g) natri azide. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được pha loãng bằng 300 ml nước cất. Chiết hỗn hợp 3 lần x

50 ml ethyl acetate, gộp tất cả dịch chiết và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô đuổi dung môi, căn chiết được phân tách bằng sắc ký cột, chất hấp phụ silicagel 60, 0,04-0,06 mm, hệ dung môi n-hexane/ acetone (3/1). Thu được sản phẩm **3** là tinh thể màu vàng nhạt. Hiệu suất 81%; MP: 54-55°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 12,6 (s, 1H, OH); 7,86 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 6,55 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H-5); 6,5 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-3); 4,25 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-$); 3,67 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$); 2,57 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 125 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 203,2 (C=O); 164,3 (C-2); 163,9 (C-4); 133,4 (C-6), 114,1 (C-1); 107,5 (C-5); 101,4 (C-3); 67,2 ($-\text{OCH}_2-$); 49,4 ($-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$); 26,7 (CH_3). HR-ESI-MS: tính toán cho công thức $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_3$: 221,0800, tìm thấy: 221,0793.

2.3. Quy trình chung tổng hợp các chalcone có chứa nhóm azide (5a-5g)

Cho vào bình cầu dung tích 50 ml: 221 mg (1mmol) sản phẩm **3**, 1 mmol các dẫn xuất của benzaldehyde tương ứng **4a-4g** và 2,5 ml methanol. Vừa khuấy đều hỗn hợp phản ứng vừa thêm từ từ 2 ml dung dịch KOH 0,5 M trong methanol. Tiếp tục khuấy ở nhiệt phòng trong 24 giờ. Kết thúc phản ứng, xử lý bằng cách đổ vào trong nước lạnh đã được axit hóa bằng dung dịch HCl 0,5 M, rồi chiết 3 lần x 20 ml ethyl acetate. Gộp các dịch chiết ethyl acetate, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, loại bỏ dung môi. Căn chiết được phân tách bằng sắc ký cột chất hấp phụ silicagel 60, 0,04-0,06 mm, hệ dung môi n-hexane/ ethyl acetate (3/1).

4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxy chalcone (5a)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất 82%; MP: 113-114°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 13,39 (s, 1H, OH); 8,31 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 8,03 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- α); 7,92 (dd, $J_1 = 6,25$ Hz, $J_2 = 2,75$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,83 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- β); 7,48-7,47 (m, 3H, H-4', H-3', H-5'); 6,6 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H-5); 6,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-3); 4,29 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 3,69 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 125 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 192 (C=O); 165,6 (C-2); 164,7 (C-4); 144,3 (C- β); 134,5 (C-1'); 132,9 (C-6); 130,8 (C-4'); 129,1 (C-2', C-6'); 128,9 (C-3', C-5'); 121,3 (C- α); 114,2 (C-1); 107,6 (C-5); 101,6 (C-3); 67,3 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 49,4 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). HR-ESI-MS: tính toán cho công thức $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$: 309,1113, tìm thấy: 309,1107.

4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxy-4'-ethoxychalcone (5b)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất 84%; MP: 133-134°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 13,58 (s, 1H, OH); 8,29 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 7,89 (m, 3H, H- α , H-2', H-6'); 7,81 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- β); 7,01 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,57 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H-5); 6,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-3); 4,28 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 4,1 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3,69 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1,35 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 125 MHz), $\delta(\text{ppm})$: 191,9 (C=O); 165,6 (C-2); 164,5 (C-4); 160,9 (C-4'); 144,5 (C- β); 132,7 (C-6); 131,2 (C-2', C-6'); 127 (C-1'); 118,4 (C- α); 114,8 (C-3', C-5'); 114,2 (C-1); 107,5 (C-5); 101,6 (C-3); 67,2 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 63,4 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 49,4 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 14,5 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). HR-ESI-MS: tính toán cho công thức $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_3$: 353,1376, tìm thấy: 353,1374.

4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxy-3'-ethoxychalcone (5c)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất 78%; MP: 86-87°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz), δ (ppm): 13,37 (s broad, 1H, OH); 8,33 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-6); 8,02 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-α); 7,8 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-β); 7,52 (s, 1H, H-2'); 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5'); 7,37 (t, *J* = 7,75 Hz, 1H, H-6'); 7,03 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz, 1H, H-4'); 6,58 (dd, *J*₁ = 8,75 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, H-5); 6,56 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-3); 4,29 (t, *J* = 4,75 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-); 4,11 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃); 3,69 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-); 1,36 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz), δ(ppm): 192 (C=O); 165,6 (C-2); 164,7 (C-4); 158,9 (C-3'); 144,3 (C-β); 135,9 (C-1'); 132,9 (C-6); 129,9 (C-5'); 122 (C-6'); 121,4 (C-α); 117,3 (C-4'); 114,2 (C-1); 114 (C-2'); 107,6 (C-5); 101,6 (C-3); 67,3 (-O-CH₂-CH₂-); 63,2 (-O-CH₂-CH₃); 49,4 (-O-CH₂-CH₂-); 14,6 (-O-CH₂-CH₃). HR-ESI-MS: tính toán cho công thức C₁₉H₁₉O₄N₃: 353,1376, tìm thấy: 353,1373.

4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxy-2'-ethoxychalcone (5d)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất 87%; MP: 98-99°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz), δ (ppm): 13,41 (s, 1H, OH); 8,22 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-6); 8,15 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-α); 8,01 (m, 1H, H-3'); 7,99 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-β); 7,45 (m, 1H, H-6'); 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-5'); 7,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-4'); 6,59 (dd, *J*₁ = 9 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1H, H-5); 6,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-3); 4,29 (t, *J* = 4,75 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-); 4,16 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃); 3,69 (t, *J* = 4,75 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-); 1,43 (t, *J* = 6,75 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz), δ(ppm): 192,0 (C=O); 165,5 (C-2); 164,5 (C-4); 157,7 (C-2'); 138,9 (C-β); 132,6 (C-6); 132,5 (C-1'); 129 (C-4'); 122,8 (C-6'); 120,8 (C-5'); 120,6 (C-α); 114,3 (C-1); 112,7 (C-3'); 107,6 (C-5); 101,6 (C-3); 67,3 (-O-CH₂-CH₂-); 63,8 (-O-CH₂-CH₃); 49,4 (-O-CH₂-CH₂-); 14,6 (-O-CH₂-CH₃). HR-ESI-MS: tính toán cho công thức C₁₉H₁₉O₄N₃: 353,1376, tìm thấy: 353,1371.

4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxy-4'-propoxychalcone (5e)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất 86%; MP: 120-121°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz), δ (ppm): 13,58 (s, 1H, OH); 8,29 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-6); 7,88 (m, 3H, H-α, H-2', H-6'); 7,81 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H-β); 7,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,57 (dd, *J*₁ = 9 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H, H-5); 6,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-3); 4,28 (t, *J* = 4,75 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-N₃); 3,99 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-CH₃); 3,69 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-N₃); 1,74 (m, 2H, -O-CH₂-CH₂-CH₃); 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₂-CH₃). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz), δ(ppm): 191,9 (C=O); 165,6 (C-2); 164,4 (C-4); 161,1 (C-4'); 144,4 (C-β); 132,7 (C-6); 131,2 (C-2', C-6'); 127 (C-1'); 118,3 (C-α); 114,9 (C-3', C-5'); 114,2 (C-1); 107,5 (C-5); 101,6 (C-3); 69,2 (-O-CH₂-CH₂-CH₃); 67,2 (-O-CH₂-CH₂-N₃); 49,4 (-O-CH₂-CH₂-N₃); 21,9 (-O-CH₂-CH₂-CH₃); 10,3 (-O-CH₂-CH₂-CH₃). HR-ESI-MS: tính toán cho công thức C₂₀H₂₁O₄N₃: 367,1532, tìm thấy: 367,1529.

4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxy-3'-propoxychalcone (5f)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất 79%; MP: 100-101°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz), δ (ppm): 13,41 (s, 1H, OH); 8,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6); 8,02 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- α); 7,8 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- β); 7,52 (s, 1H, H-2'); 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-5'); 7,37 (t, $J = 7,75$ Hz, 1H, H-6'); 7,04 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, H-4'); 6,59 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H-5); 6,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-3); 4,29 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -N $_3$); 4,01 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 3,69 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -N $_3$); 1,75 (m, 2H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 1,01 (t, $J = 7,25$ Hz, 3H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz), δ (ppm): 192 (C=O); 165,6 (C-2); 164,7 (C-4); 159,1 (C-3'); 144,3 (C- β); 135,9 (C-1'); 132,9 (C-6); 129,9 (C-5'); 122 (C-6'); 121,4 (C- α); 117,3 (C-4'); 114,2 (C-1); 114,1 (C-2'); 107,6 (C-5); 101,5 (C-3); 69,1 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 67,3 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -N $_3$); 49,4 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -N $_3$); 22,1 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 10,4 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$). HR-ESI-MS: tính toán cho công thức $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3$: 367,1532, tìm thấy: 367,1531.

4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxy-2'-propoxychalcone (5g)

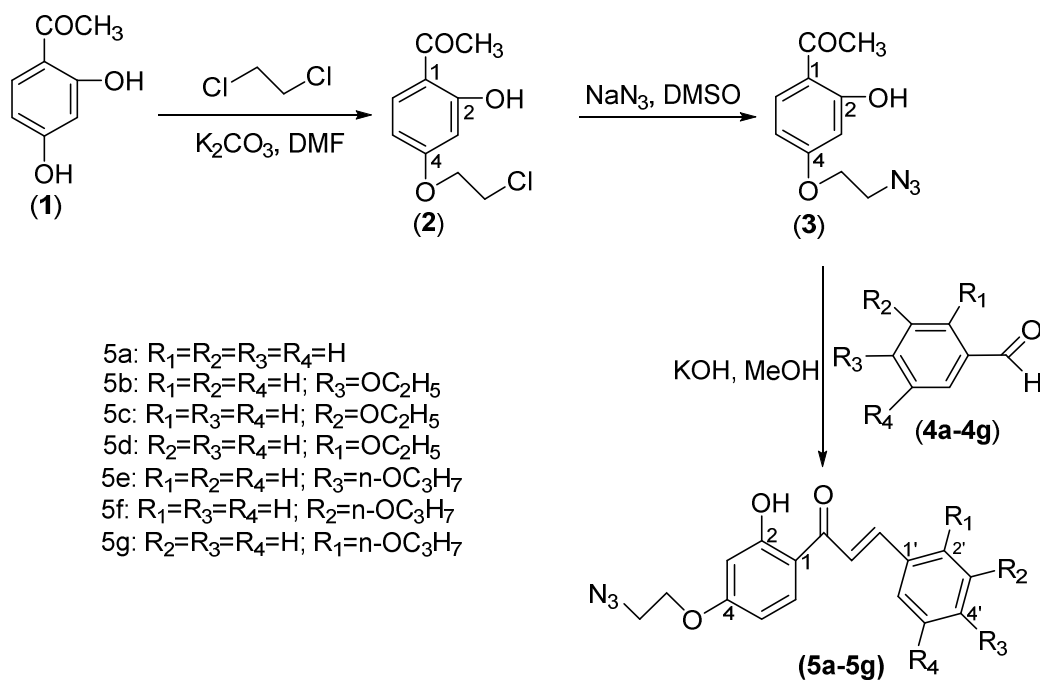
Tinh thể màu vàng. Hiệu suất 83%; MP: 88-89°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz), δ (ppm): 13,2 (s broad, 1H, OH); 8,2 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6); 8,17 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- α); 7,99 (m, 2H, H-3', H- β); 7,44 (m, 1H, H-6'); 7,11 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5'); 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-4'); 6,59 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H-5); 6,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-3); 4,28 (t, $J = 4,75$ Hz, 2H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -N $_3$); 4,06 (t, $J = 6,25$ Hz, 2H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 3,69 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -N $_3$); 1,83 (m, 2H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 1,04 (t, $J = 7,25$ Hz, 3H, -O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz), δ (ppm): 192,0 (C=O); 165,5 (C-2); 164,5 (C-4); 157,9 (C-2'); 138,9 (C- β); 132,6 (C-6); 132,5 (C-1'); 129,1 (C-4'); 122,9 (C-6'); 120,8 (C-5'); 120,6 (C- α); 114,3 (C-1); 112,7 (C-3'); 107,6 (C-5); 101,7 (C-3); 69,6 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 67,3 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -N $_3$); 49,4 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -N $_3$); 22,1 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 10,5 (-O-CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$). HR-ESI-MS: tính toán cho công thức $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3$: 367,1532, tìm thấy: 367,1530.

2.4. Xác định cấu trúc của các chất

Cấu trúc của các chất được minh chứng bằng các phương pháp phổ NMR và HR-ESI-MS. Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT, HSQC, HMBC được đo trên máy BRUKER AVANCE-500M ở các tần số lần lượt là 500MHz và 125MHz tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam sử dụng chất nội chuẩn TMS. Giá trị độ chuyển dịch hóa học được tính bằng đơn vị ppm. Phổ khối lượng HR-ESI-MS được đo trên máy Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS system của Mỹ tại Viện Hóa sinh biển - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Quá trình tổng hợp các chalcone chứa nhóm azide bao gồm ba bước đi từ chất đầu là 2,4-dihydroxyacetophenone. Bước đầu tiên là phản ứng *O*-alkyl hóa 2,4-dihydroxyacetophenone **1** với 1,2-dichloroethane sử dụng xúc tác kiềm K_2CO_3 trong dung môi DMF khan để tạo ra 4-(2-chloroethoxy)-2-hydroxyacetophenone **2**. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ $55^\circ C$ trong thời gian 10 giờ với hiệu suất 61% (sơ đồ 1). Cấu trúc của sản phẩm trung gian được xác nhận bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân và phổ khối lượng phân giải cao. Phổ 1H -NMR của **2** có các tín hiệu đặc trưng của 2 nhóm methylene mạch thẳng tại các vị trí 3,95 và 4,34 ppm. 2 nguyên tử carbon gắn với các nhóm này cũng xuất hiện trong phổ ^{13}C -NMR tại các vị trí 42,8 và 68,4 ppm. Phổ khối lượng phân giải cao nhận được hoàn toàn phù hợp với công thức của **2**. Tiếp theo, hợp chất **2** tiếp tục được chuyển hóa với NaN_3 trong dung môi DMSO ở nhiệt độ $60^\circ C$ trong 24 giờ để thu được dẫn xuất 4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxyacetophenone **3** với hiệu suất 81%. Sự có mặt của nhóm azido trong hợp chất **3** được khẳng định bằng phổ khối lượng phân giải cao với *m/z* chính xác: 221,0793. Quy trình tổng hợp chất **2**, **3** là hoàn toàn mới và lần đầu tiên được công bố.



Sơ đồ 1. Quá trình tổng hợp các chalcone có chứa nhóm azide

Bước cuối cùng của quá trình là tổng hợp các chalcone **5a-5g** từ dẫn xuất 4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxyacetophenone **3** thu được ở trên với các benzaldehyde tương ứng **4a-4g** bằng phản ứng ngưng tụ Claisen - Schmidt với xúc tác KOH trong dung môi methanol [9], hiệu suất nhận được các chalcone từ 78-87%. Cấu trúc của các sản phẩm được chứng minh bằng các phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H -NMR, ^{13}C -NMR và phổ khối lượng phân giải cao. Trong phổ 1H -NMR của tất cả các chalcone

5a-5g, các tín hiệu H_α và H_β với cấu hình *trans* rất dễ được nhận dạng bởi hiệu ứng máng nhà trong đó các proton H_α và H_β có độ chuyển dịch hóa học trong vùng có δ : 7,80 - 8,17 ppm với hằng số tương tác $J = 15,5$ Hz và H_α có độ chuyển dịch hóa học cao hơn H_β , điều này được giải thích bởi hiệu ứng bất đẳng hướng nghịch từ. Nhưng trong phổ ^{13}C -NMR của tất cả các chalcone C_β lại có độ chuyển dịch hóa học cao hơn C_α . Kết quả này được khẳng định qua phổ HSQC và HMBC.

4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp được 7 chalcone mới có chứa nhóm azide đi từ chất đầu 2,4-dihydroxyacetophenone thông qua 3 bước phản ứng đơn giản, cho hiệu suất cao. Cấu trúc của các chalcone và các sản phẩm trung gian được xác định bằng các phương pháp phổ NMR và HR-ESI-MS. Các hợp chất azidochalcone này sẽ được tiếp tục chuyển hóa thành các sản phẩm đích khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. González A.J.M., Orlov V.D., Maestre R.F., *Synthesis of 8-hydroxyquinoline chalcones: trans configuration, intramolecular hydrogen bonds bromination, and anti-fungal activity*, J. Chil. Chem. Soc., 2012, **57**:1287-1291.
2. Da Silva G.D., Da Silva M.G., Souza E.M.P.V.E., Simões A.B.S.C., Varotti F.P., Barbosa L.A., Viana G.H.R., Villar J.A.F.P., *Design and synthesis of new chalcone substituted with azide/triazole groups and analysis of their cytotoxicity towards Hela cells*, Molecules, 2012, **17**:10331-10343.
3. Patonay T., Jeko J., Riman E., *Synthesis of α -azido-2'-hydroxychalcones from chalcone dibromides with azide ion*, Synth. Commun., 2002, **32**:2403-2415.
4. Gauthier C., Ramondenc Y., Plé G., *A novel synthesis of AZT*, Tetrahedron, 2001, **57**:7513-7517.
5. Kamal A., Shankaraiah N., Markandeya N., Reddy C.S., *An efficient selective reduction of aromatic azides to amines employing $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{NaI}$: Synthesis of pyrrolobenzodiazepines*, Synlett., 2008, **9**:1297-1300.
6. Colombo M., Bianchi A., *Click Chemistry for the synthesis of RGD-containing integrin ligands*, Molecules, 2010, **15**:178-197.
7. Aubé J., Milligan G.L., *Intramolecular Schmidt reaction of alkyl azides*, J. Am. Chem. Soc., 1991, **113**:8965-8966.
8. Palacios F., De Retana A.M.O., De Marigorta E.M., Rodriguez M., *Aza-Wittig reaction of N-phosphorylalkyl phosphazenes with carbonyl compounds and phenylisocyanate. Synthesis of 4-amino-3-phosphoryl-2-azadienes and pyrazine-phosphonate*, Tetrahedron, 2003, **59**:2617-2623.
9. Chinh L.V., Hung T.N., Nga N.T., Phong L., Cuong L.H., Chinh V.T., Kim S.U., Vu T.K., *New chalcones containing 5-fluorouracil exhibiting in vitro anti-cancer activity*, Lett. Org. Chem., 2015, **12**:251-261.

SUMMARY

SYNTHESIS OF CHALCONES CONTAINING AZIDE GROUP

In the paper, seven new azide chalcones **5a-5g** were synthesized from 2,4-dihydroxyacetophenone in good yields via a 3-step procedure including selective O-alkylation with 1,2-dichloroethane, nucleophilic substitution with sodium azide and Claisen-Schmidt condensation reaction with different aldehydes **4a-4g**. The structure of the azides chalcones was elucidated by spectroscopic methods such as NMR and HR-ESI-MS spectra.

Keywords: Claisen-Schmidt, chalcone, azide, 2,4-dihydroxyacetophenone.

Nhận bài ngày 12 tháng 6 năm 2018

Phản biện xong ngày 31 tháng 7 năm 2018

Hoàn thiện ngày 07 tháng 8 năm 2018

⁽¹⁾ *Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga*

⁽²⁾ *Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam*