PHÂN TÍCH PHỔ NMR CỦA MỘT SỐ SẢN PHẨM CỦA PHẢN ỨNG CLICK GIỮA 6-AZIDO-6-DEOXY-1,2:3,4-*DI-O*-ISOPROPYLIDENE-*α*-D-GALACTOPYRANOSE VÀ *N*-PROPARGYLISATIN THẾ

Nguyễn Minh Trí[1*], Vũ Ngọc Toán[1], Đặng Thị Tuyết Anh[2],
Hoàng Mai Linh[3], Lương Ngọc Hà[3], Nguyễn Đình Thành[3]

Tóm tắt: *Một số hợp chất 1,2,3-triazole được tổng hợp bằng phản ứng click giữa 6-azido-6-deoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidene-α-D-galactopyranose với các N-propargylisatin. Phổ ^{1}H NMR và ^{13}C NMR của các hợp chất sau tổng hợp đã được phân tích một cách chi tiết.*

Từ khóa: Isatin, *N*-propargylisatin, click chemistry, 1,2,3-triazole.

1. MỞ ĐẦU

Các hợp chất dị vòng là lớp hợp chất quan trọng do chúng mang nhiều tính chất sinh học và dược lý đáng quý [4]. Isatin lần đầu tiên được tổng hợp bởi Erdman và Laurent năm 1841 là sản phẩm oxy hóa indigo bởi acid nitric và acid chromic [3] Trong hóa dược, isatin (1H-2,3-dione) là một hợp chất có hoạt tính dược phổ rộng và có nhiều hướng chuyển hóa đa dạng [7]. Các hợp chất lai giữa isatin và dị vòng 1,2,3-triazole thể hiện nhiều hoạt tính sinh học đáng chú ý, như hoạt tính kháng khuẩn [1], kháng nấm [9], chống lao [9, 10], chống oxy hoá [9], chống ung thư [6, 11],... Các dẫn xuất của dị vòng 1,2,3-triazole được sử dụng rộng rãi trong điều trị một số loại bệnh. Hiện nay, việc nghiên cứu tổng hợp và thăm dò hoạt tính sinh học của chúng là một trong những lĩnh vực quan trọng nhất trong nghiên cứu và phát triển thuốc [5, 8]. Việc kết nối bằng hóa học click giữa vòng isatin có nhóm thế *N*-propargyl và hợp phần đường galactose có mang nhóm 6-azido qua cầu nối là vòng 1,2,3-triazole hứa hẹn có thể mang lại các hoạt tính sinh học đáng chú ý cho các phân tử đích [12]. Bài báo này trình bày kết quả phân tích phổ NMR của các hợp chất 1,2,3-triazole thu được từ phản ứng của các *N*-propargylisatin với hợp phần 6-azido-6-deoxy-1,2:3,4-*di*-*O*-isopropylidene-*α*-D-galactopyranose.

2. THỰC NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất, dụng cụ, phương pháp nghiên cứu

2.1.1. Hóa chất, dụng cụ, thiết bị

Các hợp chất *N*-propargylisatin được tổng hợp trong phòng thí nghiệm của chúng tôi và được sử dụng làm tiền chất cho nghiên cứu này. Hợp phần 6-azido-6-deoxy-1,2:3,4-*di*-*O*-isopropylidene-*α*-D-galactopyranose được chúng tôi tổng hợp theo tài liệu [2]. Dung môi *t*-BuOH (99,0 %, Trung Quốc) và nước cất 1 lần (Việt Nam) được sử dụng làm dung môi phản ứng. Các hóa chất như $CuSO_4.5H_2O$ (99,0 %, Trung Quốc), KI (99,0 %, Trung Quốc) và Na_2SO_3 (99,0 %, Trung Quốc) được sử dụng để tổng hợp xúc tác CuI.

Một số thiết bị được sử dụng cho nghiên cứu bao gồm: Thiết bị đo điểm nóng chảy STUART SMP3 (BIBBY STERILIN-UK). Phổ ^{1}H NMR và ^{13}C NMR được đo trên thiết bị NMR Avance Spectrometer AV500 (Bruker, Germany) ở 500,13 MHz và 125,77 MHz tương ứng, trong dung môi DMSO-d_6 và dùng chất chuẩn nội TMS.

2.1.2. Phương pháp tổng hợp một số hợp chất 1,2,3-triazole

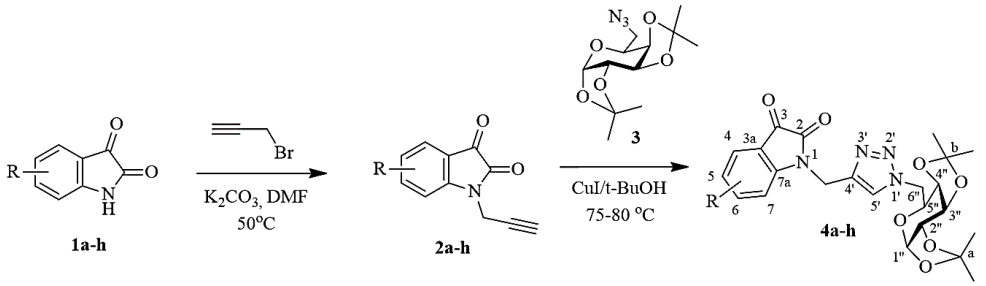
Các hợp chất 1-((1″,2″:3″,4″-*di*-*O*-isopropylidene-*α*-D-galactopyranosyl)-methyl)-1*H*-1′,2′,3′-triazol-4′-yl)methyl)-indoline-2,3-dione thế được tổng hợp theo qui trình phản ứng chung được lựa chọn trên cơ sở nghiên cứu khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng như chất xúc tác, dung môi, thời gian phản ứng và phương pháp tiến hành phản ứng: Hỗn hợp phản ứng gồm *N*-propargylisatin thế **2a-h** (1,0 mmol) và azide **3** (1,0 mmol) được trộn đều trong hỗn hợp dung môi gồm *t*-BuOH (5 mL) và nước cất (0,1 mL) trong bình cầu dung tích 100 mL. Chất xúc

tác CuI (0,20 mmol; 0,04 g) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được đun cách thủy ở 75-80 °C trong 6 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng và nước (5 mL) được thêm vào, tiến hành chiết bằng ethyl acetate (3×30 mL).

Dịch chiết được làm khan bằng natri sulfate và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Thu được sản phẩm dạng dầu, màu đỏ. Sau khi tiến hành phân lập bằng cột sắc kí (hệ dung môi hexane:ethyl acetate = 7:3 về thể tích) với silica gel (cỡ hạt 400-600 nm), thu được sản phẩm ở dạng rắn, màu đỏ. Sấy khô, cân và tính toán hiệu suất.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

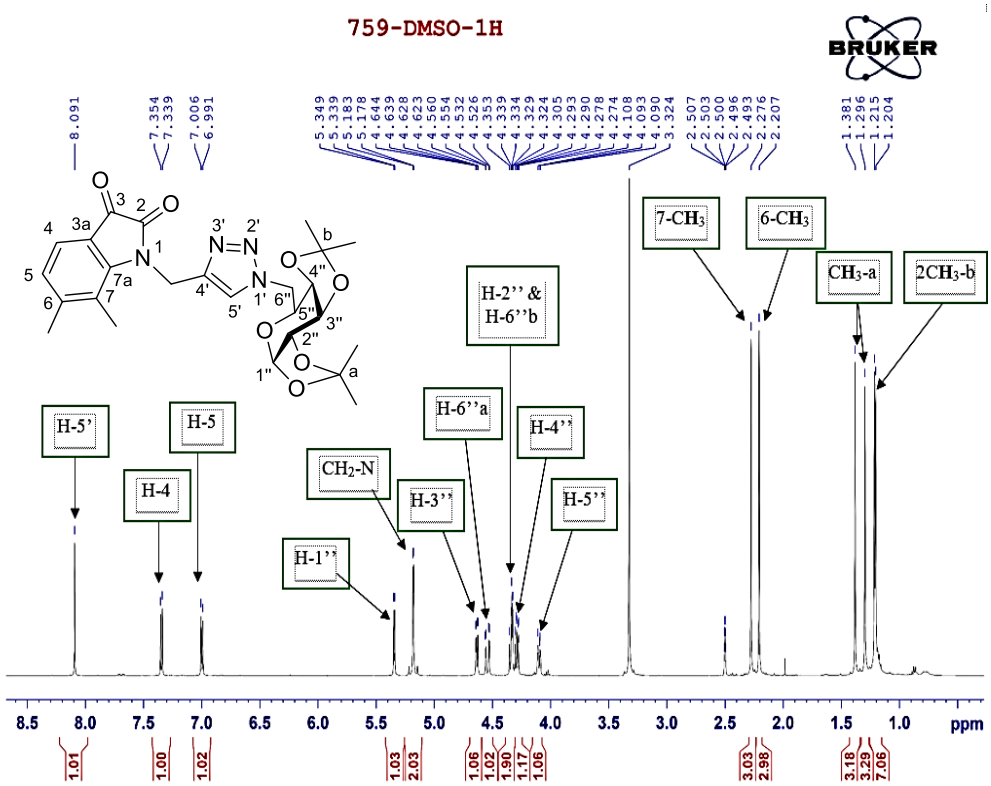
Sơ đồ phản ứng chuyển hóa một số hợp chất *N*-propargylisatin và 6-azido-6-deoxy-1,2:3,4-*di*-*O*-isopropylidene-*α*-D-galactopyranose tạo thành hợp chất 1,2,3-triazole tương ứng được dẫn ra trong sơ đồ 1.



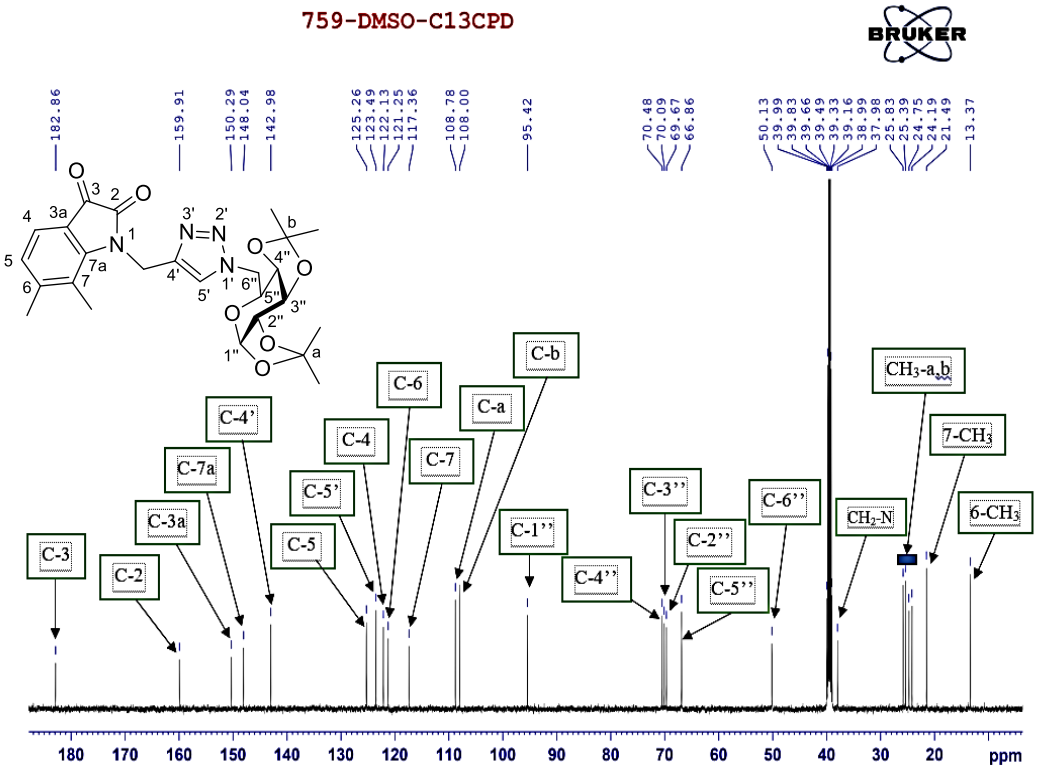
Sơ đồ 1. *Con đường tổng hợp một số 1,2,3-triazole* ***4a-h****; Ở đây,* ***1a-h****,* ***2a-h****,* ***4a-h****: R=H (**a**), 5-Me (**b**), 5,7-diMe (**c**), 6,7-diMe (**d**), 7-Me (**e**), 5-Et (**f**), 5-iC_3H_7 (**g**), 4-Cl-7-Me (**h**).*

Phổ ^{1}H và ^{13}C NMR (được đo trong dung môi DMSO-d_6) của các hợp chất 1,2,3-triazole **4a-h** cho thấy có các vùng tín hiệu rõ rệt, đặc trưng cho từng loại proton và carbon tương ứng có mặt trong phân tử các hợp chất này, bao gồm vùng phổ NMR của dị vòng isatin, vòng 1,2,3-triazole và của vòng galactose cũng như của các nhóm thế gắn trên các vòng. Các tín hiệu cộng hưởng proton và carbon-13 được qui kết dựa vào phổ 2D NMR của hợp chất **4d**. Tín hiệu proton của proton H-1″ trong vòng đường xuất hiện ở δ = 5.35 ppm do tương tác gần trường thấp (do ảnh hưởng của nguyên tử oxy âm điện liền kề ở vòng pyranose) trong phổ HSQC và carbon C-1″ ở δ = 95.4 ppm. Sau đó, việc áp dụng phổ COSY cho phép tìm thấy các mối quan hệ tương tác ^{1}H-^{1}H liền kề như sau: 5.35 (H-1″) ↔ 4.35-4.32 (H-2″) ↔ 4.64 (H-3″) ↔ 4.31-4.27 (H-4″) ↔ 4.11-4.09 (H-5″) ↔ 4.54 (H-6″a) & 4.35-4.32 (H-6″b). Tiếp theo, từ phổ HSQC và COSY của **4d**, ta tìm thấy các tín hiệu carbon tương ứng ở vòng đường, được chỉ ra trong bảng 3. Proton H-5′ trong vòng 1*H*-1,2,3-triazole có tín hiệu cộng hưởng nằm ở trường thấp của phổ ^{1}H NMR, ở δ = 8.09 ppm (ở dạng singlet) do ảnh hưởng của âm điện mạnh của nguyên tử nitơ và ảnh hưởng của hiệu ứng anisotropic của dị vòng thơm 1,2,3-triazole. Proton này có tương tác gần với nguyên tử carbon C-5′ với độ chuyển dịch hoá học ở δ = 123.5 ppm.

Trong phổ ^{13}C NMR của **4d**, tín hiệu nằm ở trường thấp nhất trong phổ này (δ= 182.9 ppm) thuộc về nguyên tử carbon C=O của nhóm chức keton (C-3) của isatin. Tín hiệu này được coi là tín hiệu chìa khoá để giúp cho việc qui kết các tín hiệu proton và carbon khác của vòng isatin. Tín hiệu của C-3 có tương tác với proton ở δ=7.34 ppm (doublet) và được quy gán cho proton H-4. Từ phổ COSY, ta tìm thấy mối quan hệ tương tác H-4 (7.34 ppm) ↔ H-5 (7.00 ppm) (*Bảng 1*). Quan sát phổ HSQC xác định được tín hiệu ở δ=122,1 ppm là của C-4 và δ=125.3 ppm là của C-5. Các tín hiệu cộng hưởng của các nguyên tử carbon còn lại có thể được gán khi dựa vào các tương tác xa trong phổ HMBC của **4d**. Chẳng hạn, tín hiệu ở δ=5.18 ppm (d, 2H) được gán cho các proton trong nhóm liên kết CH_2–N_1, nối vòng isatin với vòng 1*H*-1,2,3-triazole. Các proton này tương đương nhau về mặt từ và có các tương tác xa với các nguyên tử carbon có tín hiệu cộng hưởng ở δ=159.9, 148.0, 142.9 và 123.5 ppm.



Hình 1. *Phổ 1H NMR của hợp chất* ***4d****.*



Hình 2. *Phổ 1H NMR của hợp chất* ***4d****.*

Bảng 1. *Phổ ^{1}H NMR của các hợp chất* ***4a-h***.

Hợp chất	δ (ppm)
4a (R=H)	8.13 (s, 1H, H-5′), 7.62 (td, 1H, *J*=1.33, 7.75 Hz, H-7), 7.56 (dd, 1H, *J*=1.5, 7.5 Hz, H-4), 7.15-7.12 (m, 2H, H-5 & H-6), 5.36 (d, 1H, *J*=5.0 Hz, H-1″), 4.96 (d, 2H, *J*=2.0 Hz, CH_2-N_1), 4.64 (dd, 1H, *J*=2.5, 8.0 Hz, H-3″), 4.53 (dd, 1H, *J*=3.0, 14.0 Hz, H-6″a), 4.36-4.31 (m, 2H, H-6″b, H-2″), 4.29-4.27 (dd, 1H, *J*=1.75, 7.75 Hz, H-4″), 4.14-4.12 (m, 1H, H-5″), 1.38 (s, 3H, CH_3-a), 1.30 (s, 3H, CH_3-a), 1.27 (s, 3H, CH_3-b), 1.21 (s, 3H, CH_3-b)
4b (R=5-Me)	8.11 (s, 1H, H-5′), 7.43 (dd, 1H, *J*=0.5, 8.0 Hz, H-6), 7.39 (s, 1H, H-4), 7.02 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-7), 5.37 (d, 1H, *J*=5.0 Hz, H-1″), 4.94 (d, 2H, *J*=5.0 Hz, CH_2-N_1), 4.64 (dd, 1H, *J*=2.5, 8.0 Hz, H-3″), 4.53 (dd, 1H, *J*=3.0, 14.5 Hz, H-6″a), 4.35-4.30 (m, 2H, H-6″b, H-2″), 4.28 (dd, 1H, *J*=1.5, 8.0 Hz, H-4″), 4.12 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, H-5″), 2.27 (s, 3H, 5-CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3-a), 1.30 (s, 3H, CH_3-b), 1.26 (s, 3H, CH_3-b), 1.22 (s, 3H, CH_3-b)
4c (R=5,7-*di*Me)	8.08 (s, 1H, H-5′), 7.25 (s, 1H, H-4), 7.23 (s, 1H, H-6), 5.34 (d, 1H, *J*=5.0 Hz, H-1″), 5.11 (d, 2H, *J*=4.5 Hz, CH_2-N_1), 4.63 (dd, 1H, *J*=2.5, 8.0 Hz, H-3″), 4.53 (dd, 1H, *J*=2.75, 14.25 Hz, H-6″a), 4.35-4.30 (m, 2H, H-6″b, H-2″), 4.27 (dd, 1H, *J*=1.75, 7.75 Hz, H-4″), 4.09 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, H-5″), 2.32 (s, 3H, 7-CH_3), 2.22 (s, 3H, 5-CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3-a), 1.29 (s, 3H, CH_3-a), 1.21 (d, 6H, *J*=10.0 Hz, 2CH_3-b)
4d (R=6,7-diMe)	8.09 (s, 1H, H-5′), 7.34 (d, 1H, *J*=7.5 Hz, H-4), 7.00 (d, 1H, *J*=7.5 Hz, H-5), 5.35 (d, 1H, *J*=5.0 Hz, H-1″), 5.18 (d, 2H, *J*=2.5 Hz, CH_2-N_1), 4.64 (dd, 1H, *J*=2.5, 8.0 Hz, H-3″), 4.54 (dd, 1H, *J*=3.0, 14.0 Hz, H-6″a), 4.35-4.32 (m, 2H, H-6″b, H-2″), 4.31-4.27 (m, 1H, H-4″), 4.11-4.09 (m, 1H, H-5″), 2.28 (s, 3H, 7-CH_3), 2.21 (s, 3H, 6-CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3-a), 1.30 (s, 3H, CH_3-a), 1.21 (d, 6H, *J*=5.5 Hz, 2CH_3-b)
4e (R=7-Me)	8.11 (s, 1H, H-5′), 7.42 (dd, 2H, *J*=7.75, 16.25 Hz, H-4 & H-6), 7.05 (t, 1H, *J*=7.5 Hz, H-5), 5.35 (d, 1H, *J*=5.0 Hz, H-1″), 5.14 (d, 2H, *J*=2.5 Hz, CH_2-N_1), 4.63 (dd, 1H, *J*=2.5, 8.0 Hz, H-3″), 4.54 (dd, 1H, *J*=3.0, 14.0 Hz, H-6″a), 4.35-4.30 (m, 2H, H-6″b, H-2″), 4.28 (dd, 1H, J=1.5, 8.0 Hz, H-4″), 4.10 (d, 1H, J=9.0 Hz, H-5″), 2.37 (s, 3H, 7-CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3-a), 1.29 (s, 3H, CH_3-a), 1.23 (s, 3H, CH_3-b), 1.21 (s, 3H, CH_3-b)
4f (R=5-Et)	8.12 (s, 1H, H-5′), 7.47 (dd, 1H, *J*=1.75, 8.25 Hz, H-6), 7.42 (d, 1H, *J*=1.5 Hz, H-4), 7.04 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, H-7), 5.36 (d, 1H, *J*=4.5 Hz, H-1″), 4.94 (d, 2H, *J*=3.0 Hz, CH_2-N_1), 4.64 (dd, 1H, *J*=2.5, 7.5 Hz, H-3″), 4.53 (dd, 1H, *J*=3.0, 14.5 Hz, H-6″a), 4.36-4.31 (m, 2H, H-6″b, H-2″), 4.28 (dd, 1H, *J*=2.0, 8.0 Hz, H-4″), 4.15-4.11 (m, 1H, H-5″), 2.57 (q, 2H, J=7.75 Hz, C**H**$_2$CH$_3$), 1.38 (s, 3H, CH_3-a), 1.30 (s, 3H, CH_3-b), 1.26 (s, 3H, CH_3-b), 1.21 (s, 3H, CH_3-b), 1.16 (t, 3H, *J*=7.5 Hz, CH_2C**H**$_3$)
4g (R=5-*i*C_3H_7)	8.12 (s, 1H, H-5′), 7.51 (dd, 1H, *J*=2.0, 8.5 Hz, H-6), 7.44 (d, 1H, *J*=2.0 Hz, H-4), 7.04 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-7), 5.36 (d, 1H, *J*=5.0 Hz, H-1″), 4.94 (d, 2H, *J*=2.0 Hz, CH_2-N_1), 4.64 (dd, 1H, *J*=2.5, 8.0 Hz, H-3″), 4.53 (dd, 1H, *J*=3.0, 14.0 Hz, H-6″a), 4.36-4.31 (m, 2H, H-6″b, H-2″), 4.28 (dd, 1H, *J*=1.5, 8.0 Hz, H-4″), 4.15-4.12 (m, 1H, H-5″), 2.88 (septet, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 1.38 (s, 3H, CH_3-a), 1.30 (s, 3H, CH_3-b), 1.26 (s, 3H, CH_3-b), 1.21 (s, 3H, CH_3-b), 1.17 (d, 6H, *J*=7.0 Hz, CH(C**H**$_3$)$_2$)
4h (R=4-Cl-7-Me)	8.13 (s, 1H, H-5′), 7.38 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, H-5), 7.07 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, H-6), 5.34 (d, 1H, *J*=4.5 Hz, H-1″), 5.15 (d, 2H, *J*=1.5 Hz, CH_2-N_1), 4.63 (dd, 1H, *J*=2.5, 8.0 Hz, H-3″), 4.54 (dd, 1H, *J*=3.0, 14.0 Hz, H-6″a), 4.34-4.30 (m, 2H, H-6″b, H-2″), 4.28 (dd, 1H, *J*=1.75, 7.75 Hz, H-4″), 4.08 (dt, 1H, *J*=2.0, 9.5 Hz, H-5″), 2.33 (s, 3H, 7-CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3-a), 1.30 (s, 3H, CH_3-b), 1.23 (s, 3H, CH_3-b), 1.21 (s, 3H, CH_3-b)

Bảng 2. *Phổ ^{13}C NMR của các hợp chất* ***4a-h***.

Hợp chất	δ (ppm)
4a (R=H)	183.1 (C-3), 157.7 (C-2), 150.1 (C-7a), 141.1 (C-4′), 138.1 (C-6), 124.4 (C-4), 124.1 (C-5), 123.4 (C-3a), 117.5 (C-5′), 111.2 (C-7), 108.8 (C-a), 108.1 (C-b), 95.4 (C-1″), 70.5 (C-4″), 70.1 (C-3″), 69.7 (C-2″), 66.8 (C-5″), 50.1 (C-6″), 35.0 (**C**H_2-N_1), 25.9 (CH_3-a), 25.5 (CH_3-b), 24.8 (CH_3-b), 24.2 (CH_3-a)
4b (R=5-Me)	183.3 (C-3), 157.7 (C-2), 148.0 (C-3a), 141.1 (C-7a), 138.4 (C-4′), 132.7 (C-5), 124.6 (C-5′), 124.0 (C-4), 117.4 (C-6), 111.1 (C-7), 108.8 (C-a), 108.0 (C-b), 95.4 (C-1″), 70.5 (C-4″), 70.1 (C-3″), 69.6 (C-2″), 66.8 (C-5″), 50.1 (C-6″), 35.0 (**C**H_2-N_1), 25.8 (CH_3-a), 25.5 (CH_3-b), 24.8 (CH_3-b), 24.2 (CH_3-a), 20.0 (5-CH_3)
4c (R=5,7-*di*Me)	183.6 (C-3), 159.2 (C-2), 145.7 (C-7a), 143.0 (C-4′), 143.0 (C-6), 132.9 (C-5), 123.4 (C-4), 122.7 (C-7), 121.9 (C-3a), 118.7 (C-5′), 108.8 (C-a), 108.0 (C-b), 95.4 (C-1″), 70.5 (C-4″), 70.1 (C-3″), 69.7 (C-2″), 66.9 (C-5″), 50.2 (C-6″), 37.3 (**C**H_2-N_1), 25.9 (CH_3-a), 25.4 (CH_3-b), 24.8 (CH_3-b), 24.2 (CH_3-a), 19.7 (7-CH_3), 17.8 (5-CH_3)
4d (R=6,7-diMe)	182.9 (C-3), 159.9 (C-2), 150.3 (C-3a), 148.0 (C-7a), 142.9 (C-4′), 125.3 (C-5), 123.5 (C-5′), 122.1 (C-4), 121.3 (C-6), 117.4 (C-7), 108.8 (C-a), 108.0 (C-b), 95.4 (C-1″), 70.5 (C-4″), 70.1 (C-3″), 69.7 (C-2″), 66.9 (C-5″), 50.1 (C-6″), 38.0 (**C**H_2-N_1), 25.8 (CH_3-a), 25.4 (CH_3-b), 24.8 (CH_3-b), 24.2 (CH_3-a), 21.5 (7-CH_3), 13.4 (6-CH_3)
4e (R=7-Me)	183.4 (C-3), 159.1 (C-2), 147.8 (C-7a), 143.0 (C-4′), 142.0 (C-4), 123.5 (C-6), 123.4 (C-7), 122.6 (C-5), 122.1 (C-3a), 118.7 (C-5′), 108.8 (C-a), 108.0 (C-b), 95.4 (C-1″), 70.5 (C-4″), 70.1 (C-3″), 69.7 (C-2″), 66.9 (C-5″), 50.2 (C-6″), 37.4 (**C**H_2-N_1), 25.9 (CH_3-a), 25.5 (CH_3-b), 24.8 (CH_3-b), 24.2 (CH_3-a), 18.0 (7-CH_3)
4f (R=5-Et)	183.3 (C-3), 157.8 (C-2), 148.2 (C-3a), 141.2 (C-7a), 139.1 (C-4′), 137.5 (C-5), 124.0 (C-5′), 123.5 (C-4), 117.5 (C-6), 111.1 (C-7), 108.8 (C-a), 108.0 (C-b), 95.4 (C-1″), 70.5 (C-4″), 70.1 (C-3″), 69.6 (C-2″), 66.8 (C-5″), 50.1 (C-6″), 35.0 (**C**H_2-N_1), 27.2 (**C**H_2CH_3), 25.8 (CH_3-a), 25.5 (CH_3-b), 24.8 (CH_3-b), 24.2 (CH_3-a), 15.5 (CH_2**C**H_3)
4g (R=5-*i*C_3H_7)	183.8 (C-3), 158.3 (C-2), 148.8 (C-3a), 144.3 (C-7a), 141.7 (C-4′), 136.7 (C-5), 124.5 (C-5′), 122.6 (C-4), 118.0 (C-6), 111.7 (C-7), 109.3 (C-a), 108.5 (C-b), 96.0 (C-1″), 71.0 (C-4″), 70.6 (C-3″), 70.2 (C-2″), 67.3 (C-5″), 50.6 (C-6″), 33.2 (**C**H_2-N_1), 26.4 (**C**$H(CH_3)_2$), 26.0 (CH_3-a), 25.3 (CH_3-b), 24.7 (CH_3-b), 24.1 (CH_3-a), 24.0 ($CH(\mathbf{C}H_3)_2$)
4h (R=4-Cl-7-Me)	180.2 (C-3), 158.3 (C-2), 149.0 (C-7a), 142.9 (C-6), 142.3 (C-4′), 129.2 (C-5), 124.4 (C-5′), 123.6 (C-4), 120.9 (C-3a), 115.3 (C-7), 108.8 (C-a), 108.0 (C-b), 95.4 (C-1″), 70.5 (C-4″), 70.1 (C-3″), 69.6 (C-2″), 66.9 (C-5″), 50.2 (C-6″), 37.4 (**C**H_2-N_1), 25.8 (CH_3-a), 25.5 (CH_3-b), 24.7 (CH_3-b), 24.2 (CH_3-a), 17.7 (7-CH_3)

Các proton H-4 và H-5 có tương tác xa với nguyên tử carbon có tín hiệu cộng hưởng xuất hiện ở δ=150.3 ppm, và tín hiệu này có thể được quy gán cho nguyên tử carbon C-3a. Tín hiệu ở δ=159.9 ppm có tương tác với hai proton ở nhóm liên kết CH_2−N, nên được quy gán cho nguyên tử carbon C-2 (nhóm C=O lactam). Tín hiệu của proton trong nhóm CH_2−N_1 cũng có tương tác xa với tín hiệu carbon ở δ=142.9 ppm được quy gán cho C-4′ của dị vòng 1,2,3-triazole. Độ chuyển dịch hoá học của các proton trong vòng galactose nằm trong vùng δ=5.35−4.09 ppm. Dựa trên phổ HSQC, các nguyên tử carbon của vòng galactose có sáu tín hiệu cộng hưởng nằm trong vùng δ=95.4−50.1 ppm và được sắp xếp theo thứ tự C-1″, C-4″, C-3″, C-2″, C-5″ và C-6″.

Xét cả dãy 1,2,3-triazole, tín hiệu của các nguyên tử carbon của vòng thơm có mang nhóm thế thì thay đổi theo bản chất của các nhóm thế gắn vào. Tín hiệu C-5′ của vòng 1H-1,2,3-triazole xuất hiện ở vùng δ=128.6−117.5 ppm và thay đổi khá nhiều khi vòng isatin gắn với nhóm thế khác nhau.

Bảng 3. *Phổ HSQC và HMBC của hợp chất* ***4d****.*

HSQC Spectrum		**HMBC Spectrum**	
Proton (δ, ppm)	**Carbon-13 (δ, ppm)**	**Proton (δ, ppm)**	**Carbon-13 (δ, ppm)**
8.09 (H-5′)	123.5 (C-5′)	8.09 (H-5′)	142.9 (C-4′)
7.34 (H-4)	122.1 (C-4)	7.34 (H-4)	182.9 (C-3), 150.3 (C-3a), 148.0 (C-7a)
7.00 (H-5)	125.3 (C-5)	7.00 (H-5)	150.3 (C-3a), 122.1 (C-4), 121.3 (C-6), 117.4 (C-7)
5.35 (H-1″)	95.4 (C-1″)	5.35 (H-1″)	108.8 (C-a), 70.1 (C-3″), 69.7 (C-2″), 66.9 (C-5″)
5.18 (**CH₂**-N_1)	38.0 (**C**H_2-N_1)	5.18 (**CH₂**-N_1)	159.9 (C-2), 148.0 (C-7a), 142.9 (C-4′), 123.5 (C-5′)
4.64 (H-3″)	70.1 (C-3″)	4.64 (H-3″)	95.4 (C-1″), 69.7 (C-2″)
4.54 (H-6″a)	50.1 (C-6″)	4.54 (H-6″a)	-
4.35-4.32 (H-6″b)		4.35-4.32 (H-6″b)	123.5 (C-5′), 95.4 (C-1″), 70.5 (C-4″), 66.9 (C-5″)
4.35-4.32 (H-2″)	69.7 (C-2″)	4.35-4.32 (H-2″)	95.4 (C-1″), 70.5 (C-4″), 70.1 (C-3″), 69.7 (C-2″)
4.31-4.27 (H-4″)	70.5 (C-4″)	4.31-4.27 (H-4″)	66.9 (C-5″)
4.11-4.09 (H-5″)	66.9 (C-5″)	4.11-4.09 (H-5″)	50.1 (C-6″)
2.28 (7-**CH₃**)	21.5 (7-**CH₃**)	2.28 (7-**CH₃**)	150.3 (C-3a), 125.3 (C-5), 121.3 (C-6)
2.21 (6-**CH₃**)	13.4 (6-**CH₃**)	2.21 (6-**CH₃**)	150.3 (C-3a), 148.0 (C-7a), 121.3 (C-6), 21.5 (7-**C**H_3)
1.38 (**CH₃**-a)	25.8 (**CH₃**-a)	1.38 (**CH₃**-a)	108.8 (C-a), 24.2 (**CH₃**-a)
1.30 (**CH₃**-a)	24.2 (**CH₃**-a)	1.30 (**CH₃**-a)	108.8 (C-a), 25.8 (**CH₃**-a)
1.21 (2**CH₃**-b)	25.4 & 24.8 (2**CH₃**-b)	1.21 (2**CH₃**-b)	108.0 (C-b), 25.4 & 24.8 (2**CH₃**-b)

4. KẾT LUẬN

Các hợp chất 1,2,3-triazole đã được tổng hợp bằng phản ứng của các *N*-propargylisatin với hợp phần 6-azido-6-deoxy-1,2:3,4-*di*-*O*-isopropylidene-*α*-D-galactopyranose thông qua phản ứng click sử dụng xúc tác CuI trong hệ dung môi *t*-BuOH/H_2O. Cấu trúc của các sản phẩm được xác nhận bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{1}H NMR và ^{13}C NMR. Kết quả phân tích phổ cho thấy, các sản phẩm thu được có cấu trúc phân tử phù hợp với công thức cấu tạo dự kiến.

Lời cảm ơn: *Các tác giả trân trọng cảm ơn sự hỗ trợ kinh phí của Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia Việt Nam (NAFOSTED) theo mã số tài trợ 104.01-2020.01.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. Al-Wabli R. I., Zakaria A. S., Attia M. I., "*Synthesis, Spectroscopic Characterization and Antimicrobial Potential of Certain New Isatin-Indole Molecular Hybrids*", Molecules, **Vol. 22** No. 11 (2017), pp. 1958.

[2]. Casaschi A., Grigg R., Sansano J. M., "*Palladium Catalysed Tandem Cyclisation–Anion Capture. Part 6:1 Synthesis of Sugar, Nucleoside, Purine, Benzodiazepinone and β-lactam Analogues via Capture of in situ Generated Vinylstannanes*", Tetrahedron, **Vol. 56**, No. 38 (2000), pp. 7553-7560.

[3]. González A., Quirante J., Nieto J., Almeida M. R., Saraiva M. J., Planas A., Arsequell G., Valencia G., "*Isatin derivatives, a novel class of transthyretin fibrillogenesis inhibitors*", Bioorg Med Chem Lett, **Vol. 19**, No. 17 (2009), pp. 5270-5273.

[4]. Jampilek J., "*Heterocycles in Medicinal Chemistry*", Molecules, **Vol. 24**, No. 21 (2019), pp. 3839.
[5]. Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B., "*Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions*", Angewandte Chemie International Edition, **Vol. 40**, No. 11 (2001), pp. 2004−2021.
[6]. Kumar K., Sagar S., Esau L., Kaur M., Kumar V., "*Synthesis of novel 1H-1,2,3-triazole tethered C-5 substituted uracil–isatin conjugates and their cytotoxic evaluation*", European Journal of Medicinal Chemistry, **Vol. 58**, 2012, pp. 153-159.
[7]. Langdon S. R., Brown N., Blagg J., "*Scaffold Diversity of Exemplified Medicinal Chemistry Space*", Journal of Chemical Information and Modeling, **Vol. 51**, No. 9 (2011), pp. 2174-2185.
[8]. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B., "*A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes*", Angewandte Chemie International Edition, **Vol. 41**, No. 14 (2002), pp. 2596-2599.
[9]. Shaikh M. H., Subhedar D. D., Khan F. A. K., Sangshetti J. N., Nawale L., Arkile M., Sarkar D., Shingate B. B., "*Synthesis of Novel Triazole-incorporated Isatin Derivatives as Antifungal, Antitubercular, and Antioxidant Agents and Molecular Docking Study*", Journal of Heterocyclic Chemistry, **Vol. 54**, No. 1 (2017), pp. 413-421.
[10]. Singh H., Singh J. V., Gupta M. K., Saxena A. K., Sharma S., Nepali K., Bedi P. M. S., "*Triazole tethered isatin-coumarin based molecular hybrids as novel antitubulin agents: Design, synthesis, biological investigation and docking studies*", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **Vol. 27**, No. 17 (2017), pp. 3974-3979.
[11]. Singh P., Sharma P., Anand A., Bedi P. M. S., Kaur T., Saxena A. K., Kumar V., "*Azide-alkyne cycloaddition en route to novel 1H-1,2,3-triazole tethered isatin conjugates with in vitro cytotoxic evaluation*", European Journal of Medicinal Chemistry, **Vol. 55**, 2012, pp. 455-461.
[12]. Tiwari V. K., Mishra B. B., Mishra K. B., Mishra N., Singh A. S., Chen X., "*Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry*", Chemical Reviews, **Vol. 116**, No. 5 (2016), pp. 3086−3240.

ABSTRACT

ANALYSIS OF NMR SPECTRA OF SOME PRODUCTS OF CLICK REACTION BETWEEN 6-AZIDO-6-DEOXY-1,2:3,4-*DI-O*-ISOPROPYLIDENE-*α*-D-GALACTOPYRANOSE AND SUBSTITUTED *N*-PROPARGYLISATIN

Some 1,2,3-triazole were synthesized by click reaction of 6-azido-6-deoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidene-α-D-galactopyranose with substituted N-propargylisatin. The ^{1}H and ^{13}C NMR spectra of these compounds have been detailed analysis.

Keywords: Isatin; *N*-propargylisatin; Click reaction; 1,2,3-triazole.

Nhận bài ngày 06 tháng 4 năm 2021
Hoàn thiện ngày 05 tháng 8 năm 2021
Chấp nhận đăng ngày 05 tháng 9 năm 2021

Địa chỉ: [1]Viện Công nghệ mới, Viện Khoa học và Công nghệ quân sự;
[2]Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam;
[3]Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.
Email: nguyenminhtri.hkt@gmail.com.