

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

LÊ MINH QUÝ

**TỔNG HỢP, CẤU TRÚC
MỘT SỐ HỢP CHẤT MỚI CỦA QUINOLIN**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

THÁI NGUYÊN - 2020

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

LÊ MINH QUÝ

TỔNG HỢP, CẤU TRÚC
MỘT SỐ HỢP CHẤT MỚI CỦA QUINOLIN

Ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số: 8 44 01 14

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

Cán bộ hướng dẫn khoa học: TS. Dương Ngọc Toàn

THÁI NGUYÊN - 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan các số liệu, kết quả trong luận văn là hoàn toàn trung thực chưa từng được công bố trong một công trình khoa học nào khác.

Thái Nguyên, tháng 10 năm 2020

Tác giả luận văn

Lê Minh Quý

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình hoàn thành luận văn này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ của các tập thể và cá nhân.

Trước hết, tôi xin được tỏ lòng biết ơn và gửi lời cảm ơn chân thành đến TS. Dương Ngọc Toàn, người trực tiếp hướng dẫn, đã tận tình chỉ bảo và hướng dẫn tôi hoàn thành luận văn này.

Xin chân thành cảm ơn tập thể các quý thầy, cô giáo trong Khoa Hóa học, Tổ Hóa học Hữu cơ, Khoa Sau Đại học - trường Đại học Sư Phạm - Đại học Thái Nguyên đã quan tâm, góp ý, hỗ trợ và tạo mọi điều kiện tốt nhất trong quá trình tôi học tập, nghiên cứu và thực hiện luận văn.

Tôi xin cảm ơn gia đình, bạn bè, các học viên đã luôn bên cạnh động viên, khuyến khích giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận văn.

Do giới hạn kiến thức của bản thân nên trong quá trình nghiên cứu, hoàn thành luận văn, tôi vẫn còn nhiều thiếu sót và hạn chế, kính mong nhận được sự chỉ dẫn và góp ý của các thầy, cô giáo để luận văn của tôi được hoàn thiện hơn.

Trân trọng cảm ơn!

Thái Nguyên, tháng 10 năm 2020

Học viên

Lê Minh Quý

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
MỤC LỤC.....	iii
DANH MỤC BẢNG, SƠ ĐỒ.....	vi
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Sơ lược về Quinolin.....	3
1.1.1. Các phương pháp tổng hợp quinolin	4
1.2 Sơ lược về xeton α,β -không no	14
1.2.1 Cấu tạo của xeton α,β -không no	14
1.2.2 Tổng hợp xeton α,β -không no theo Claisen-Schmidt	14
1.2.3 Tổng hợp xeton α,β -không no từ 1-(5-nitrothiophen-2-yl)ethanone	16
1.2.4 Tổng hợp xeton α,β -không no đi từ 4-(cyclopentyloxy)benzaldehyde....	16
1.2.5 Tổng hợp xeton α,β -không no đi từ 2-acetylcyclopentanone và các dẫn xuất benzaldehyde	18
1.3 Các dẫn xuất benzothiazepin	18
1.3.1. Các phương pháp tổng hợp.....	18
1.3.2 Hoạt tính sinh học của dẫn xuất benzothiazepin	22
Chương 2: THỰC NGHIỆM	23
2.1 Sơ đồ phản ứng	23
2.2 Tổng hợp 4-hydroxi-6-metylpiranoquinolin-2,5-đion (giai đoạn i).....	24
2.3 Tổng hợp 3-acetyl -4-hydroxy-n-methyl-2(1H)-quinolon (giai đoạn ii)	24
2.4 Tổng hợp các xeton α,β -không no (giai đoạn iii)	25
2.4.1 Tổng hợp 3-(3''-chlorophenyl)-1-(4'-hydroxy-N-methyl-2(1H)- quinolon-3'-yl)prop-2-enon (5a)	25
2.4.2 Tổng hợp 3-(3''-methylphenyl)-1-(4'-hydroxy-N-methyl-2(1H)- quinolon-3'-yl)prop-2-enon (5b).....	26

2.4.3 Tổng hợp 3-(4''-(dimethylamino)phenyl)-1-(4'-hidroxy-N-methyl-2(1H)-quinolon-3'-yl)prop-2-enon (5c)	26
2.4.4 Tổng hợp 3-(2''-Thienyl)-1-(4'-hidroxy-N-methyl-2(1H)-quinolon-3'-yl)prop-2-enon (5d)	26
2.5 Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hydroxy-n-metyl-2'-(1H)-quinolon-3'-yl)-1,5-benzothiazepin (giai đoạn iv)	27
2.5.1 Sơ đồ tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hydroxy-n-metyl-2'-(1H)-quinolon-3'-yl)-1,5-benzothiazepin:	27
2.5.2. Tổng hợp 3-(2-(3-Chorophenyl)-1,5-benzothiazepin-4-yl)-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2(1H)-one (6a)	27
2.5.3. Tổng hợp 3-(2-(3-Methylphenyl)-1,5-benzothiazepin-4-yl)-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2(1H)-one (6b)	28
2.5.4. Tổng hợp 3-(2-(4-(N,N-Dimethylamino)phenyl)-1,5-benzothiazepin-4-yl)-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2(1H)-one (6c)	28
2.5.5. Tổng hợp 3-(2-(2-Thienyl)-1,5-benzothiazepin-4-yl)-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2(1H)-one (6d).....	29
2.6 Xác định tính chất vật lý của các hợp chất tổng hợp được.....	29
2.6.1 Sắc kí bản mỏng	29
2.6.2 Nhiệt độ nóng chảy	29
2.7 Thăm dò hoạt tính độc tế bào	30
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	32
3.1 Tổng hợp các chất đầu 3-acetyl -4-hidroxi-n-metylquinolin-2-on	32
3.2 Tổng hợp các xeton α,β -không no từ 3-acetyl -4-hydroxy-n-methyl-2(1H)-quinolon	32
3.3 Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hydroxy-n-metyl-2'-(1H)-quinolon-3'-yl)-1,5-benzothiazepin	37
3.3.1 Về phản ứng tổng hợp	37
3.3.2 Các dữ kiện phổ	38

3.4 Hoạt tính độc tế bào của các hợp chất benzothiazepine.....	42
KẾT LUẬN	44
TÀI LIỆU THAM KHẢO	45
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG, SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1:	Sơ đồ tổng hợp các hợp chất xuất phát từ N-metylanilin	23
Bảng 3.1:	Dữ kiện vật lý của các xeton α,β - không no tổng hợp được từ 3-acetyl-4-hydroxy-N-methyl-2(1H)-quinolon.....	34
Bảng 3.2:	Dữ liệu vật lí của các xeton α,β - không no từ 3-axetyl-4-hiđroxi-1-metylquinolin-2-(1H)-on.....	35
Bảng 3.3	Dữ kiện phổ ^1H NMR của một số xeton α,β - không no đi từ 3-axetyl-4-hiđroxi-1-metylquinolin-2-(1H)-on.....	35
Bảng 3.4	Hoạt động gây độc tế bào dòng KB với % ức chế và giá trị IC_{50}	42
Bảng 3.5	Hoạt động gây độc tế bào dòng HepG2 với % ức chế và giá trị IC_{50}	43

MỞ ĐẦU

Trên thế giới hiện nay, xã hội ngày càng xuất hiện nhiều những căn bệnh những căn bệnh nan y, những căn bệnh lạ, những chủng vi khuẩn, vi rút phức tạp, v.v. Việc tìm ra những chủng thuốc mới để chữa trị các căn bệnh đó là một trong những vấn đề được quan tâm hàng đầu của toàn xã hội. Tuy nhiên, để tìm ra một chủng thuốc có tác dụng phòng chống, chữa bệnh để đưa vào sản xuất là cả một quá trình rất gian nan và đầy thử thách.

Cùng với sự phát triển của Hóa học nói chung, “Tổng hợp hữu cơ” đóng vai trò vô cùng to lớn bởi số lượng chất được tổng hợp ngày càng nhiều và ứng dụng thực tiễn của chúng ngày càng đa dạng, phong phú. Trong số đó, các hợp chất dị vòng là một lĩnh vực được nhiều nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu và ngày một phát triển mạnh mẽ. Các nhà nghiên cứu đã tạo ra nhiều hợp chất có ứng dụng quan trọng trong thực tiễn. Dị vòng quinolin và dẫn xuất của chúng là một trong những hợp chất đóng một vai trò quan trọng. Các hợp chất chứa khung quinolin được sử dụng trong các ngành công nghiệp khác nhau như mỹ phẩm, thực phẩm, chất xúc tác, phẩm nhuộm, vật liệu, tinh luyện và đặc biệt là những giá trị quý báu trong y học và dược học. Điển hình như *quinine*, *cinchonine*, *chloroquine*, *pamaquine*, được sử dụng làm thuốc trị sốt rét. Một số dẫn chất khác của quinolin được ứng dụng làm thuốc chữa trị ung thư như *camptothecin*, kháng khuẩn, kháng nấm, chống lao phổi như *bedaquiline*. Đáng chú ý là các diarylquinolin hiện nay đang được xếp vào một trong mười loại kháng sinh thế hệ mới thay thế cho các kháng sinh đã bị vi trùng kháng lại. Một số dẫn chất khác của quinolin được ứng dụng làm thuốc kháng sinh, kháng khuẩn, kháng nấm, chống kí sinh trùng gây bệnh, chống lao phổi.

Các dẫn xuất quinolin đã được nhiều nhà khoa học trên thế giới công bố với nhiều hoạt tính rất thú vị như hoạt tính chống lao, kháng nấm và ức chế nhiều dòng tế bào ung thư.

Các xeton α,β - không no là các chất mà trong phân tử của chúng có chứa nhóm vinyl xeton ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$), đây là nhóm hoạt động hóa học rất phong phú, đa dạng về hoạt tính sinh học, đặc biệt các hợp chất có chứa nhân dị vòng, trong đó có dị vòng quinolin. Các hoạt tính như kháng khuẩn, chống nấm, diệt cỏ dại và trừ sâu, chống ung thư gan, phổi... đã được đề cập trong nhiều công trình nghiên cứu trước đây [1], [53],[38],[27].

Trong các nghiên cứu [2],[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11], ngoài việc tổng hợp và nghiên cứu các xeton α,β -không no, nhóm các nhà khoa học ở Khoa Hóa học - Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội còn chuyển hoá chúng thành các hợp chất dị vòng khác như hợp chất chứa vòng 2-pirazolin, benzodiazepin, pyrimidin. Từ các kết quả thu được chúng tôi thấy rằng, việc tổng hợp các chất chứa dị vòng benzothiazepin, benzodiazepin, pyrimidin từ xeton α,β -không no không quá khó khăn. Các sản phẩm tổng hợp được có khả năng chống oxi hoá cao và đặc biệt có khả năng phát huỳnh quang cho ánh sáng màu xanh, bên cạnh đó các hợp chất tổng hợp được có hoạt tính sinh học đáng chú ý, nhất là hoạt tính kháng khuẩn, chống nấm và hoạt tính độc tế bào ung thư.

Từ các phân tích trên, chúng tôi đề xuất đề tài: “**Tổng hợp, cấu trúc một số hợp chất mới của quinolin**”.

Trong đề tài này chúng tôi tổng hợp dãy xeton α,β - không no đi từ chất đầu là *N*-metylanilin, sau đó xuất phát từ các xeton α,β - không no tổng hợp được chúng tôi tiến hành tổng hợp ra các hợp chất hữu cơ chứa nhân dị vòng là benzothiazepin, từ đó góp phần làm phong phú thêm trong việc tổng hợp các hợp chất hữu cơ dị vòng benzothiazepin, bên cạnh đó chúng tôi hi vọng sẽ tìm ra được những hợp chất có hoạt tính sinh học quý giá, có ứng dụng thực tiễn.