

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM**

NGUYỄN THỊ HẢI YẾN

**TỔNG HỢP, CẤU TRÚC VÀ HOẠT TÍNH ĐỘC TẾ BÀO CỦA MỘT SỐ
HỢP CHẤT BENZOTHIAZEPINE VÀ 2-PYRAZOLINE XUẤT PHÁT
TỪ 3-ACETYL-4-HYDROXY-N-METHYL-2(1*H*)-QUINOLONE**

Hóa Hữu cơ

Mã số: 8 44 01 14

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

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

Thái Nguyên, năm 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi dưới sự hướng dẫn của TS. Dương Ngọc Toàn, sự giúp đỡ của các cán bộ giáo viên trường Đại học Sư phạm - Đại học Thái Nguyên. Các số liệu nêu trong luận văn là trung thực, có xuất xứ rõ ràng. Một phần kết quả đã được công bố trên Tạp chí Hóa học, phần còn lại chưa được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những số liệu trong luận văn này.

Thái Nguyên, tháng 04 năm 2018

Tác giả luận văn

Nguyễn Thị Hải Yến

Xác nhận của Trưởng khoa Hóa học

**Xác nhận của giáo viên
hướng dẫn Khoa học**

PGS.TS. Nguyễn Thị Hiền Lan

TS. Dương Ngọc Toàn

LỜI CẢM ƠN

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

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới thầy giáo: TS. Dương Ngọc Toàn, người thầy đã tận tình hướng dẫn, hết lòng giúp đỡ tôi hoàn thành luận văn này.

Tôi xin chân thành cảm ơn tập thể thầy, cô giáo trong khoa Hóa học, tổ bộ môn Hữu cơ, khoa Sau đại học - Đại học Sư phạm Thái Nguyên đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ cho tôi nghiên cứu, học tập và hoàn thành luận văn.

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

Thái Nguyên, tháng 4 năm 2018

Học viên

Nguyễn Thị Hải Yến

MỤC LỤC

	Trang
Trang bìa phụ	
Lời cam đoan	i
Lời cảm ơn.....	ii
Mục lục	iii
Danh mục các bảng, biểu.....	iv
Danh mục các hình	v
MỞ ĐẦU.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN.....	4
1.1. QUINOLIN.....	4
1.1.1. Sơ lược về Quinolin.....	4
1.1.2. Các phương pháp tổng hợp quinolin	5
1.2. SƠ LƯỢC VỀ XETON α,β -KHÔNG NO.....	10
1.2.1. Cấu tạo của xeton α,β -không no [4],[13]	10
1.2.2. Một số phản ứng chuyển hóa xeton α,β -không no [13]	11
1.2.3. Tổng hợp xeton α,β -không no theo Claisen-Schmidt [1], [13]	12
1.3. MỘT SỐ HỢP CHẤT DỊ VÒNG CHỨA NITƠ	14
1.3.1. Pirazolin.....	14
1.3.2. Benzothiazepin	16
1.4. HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT DỊ VÒNG.....	18
1.4.1. Hoạt tính sinh học của 2-pirazolin.....	18
1.4.2. Hoạt tính sinh học của dẫn xuất benzothiazepin	18
Chương 2. THỰC NGHIỆM	19
2.1. SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG.....	19
2.2. TỔNG HỢP 4-HIDROXI-6-METYLPIRANOQUINOLIN-2,5-DION (giai đoạn 1).....	19
2.3. TỔNG HỢP 3-ACETYL -4-HYDROXY-N-METHYL-2(1H)-QUINOLON (giai đoạn 2)	20

2.4. TỔNG HỢP CÁC XETON α,β -KHÔNG NO (giai đoạn 3)	21
2.4.1. Tổng hợp 3-(4''-hidroxi-3''-metoxyphenyl)-1-(4'-hidroxy-N-methyl-2(1H)-quinolon-3'-yl)prop-2-enon.....	21
2.4.2. Tổng hợp 3-(4''-hidroxiphenyl)-1-(4'-hidroxy-N-methyl-2(1H)-quinolon-3'-yl)prop-2-enon.....	22
2.4.3. Tổng hợp 3-(4''-metoxyphenyl)-1-(4'-hidroxy-N-methyl-2(1H)-quinolon-3'-yl)prop-2-enon.....	22
2.4.4. Tổng hợp 3-(4''-bromphenyl)-1-(4'-hidroxy-N-methyl-2(1H)-quinolon-3'-yl)prop-2-enon	22
2.5. CHUYỂN HÓA XETON α,β -KHÔNG NO ĐƯỢC TỔNG HỢP TỪ 3-AXETYL-4-HIDROXI-N-METYLQUINOLIN-2-ON THÀNH CÁC DẪN XUẤT BENZOTHIAZEPIN, 2-PYRAZOLIN.....	23
2.5.1. Chuyển hóa xeton α,β -không no tổng hợp từ 3-acetyl-4-hydroxy-N-methyl-2(1H)-quinolon thành một số dị vòng benzothiazepin	23
2.5.2. Chuyển hóa xeton α,β -không no được tổng hợp từ 3-acetyl-4-hydroxy-N-methyl-2(1H)-quinolon thành dị vòng 2-pyrazolin.....	25
2.6. XÁC ĐỊNH TÍNH CHẤT VẬT LÝ CỦA CÁC HỢP CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC	26
2.6.1. Sắc kí bản mỏng	26
2.6.2. Nhiệt độ nóng chảy.....	26
2.6.3. Phổ hồng ngoại (IR)	27
2.6.4. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).....	27
2.6.5. Phổ khối lượng (MS).....	27
2.7. THĂM DÒ HOẠT TÍNH ĐỘC TẾ BÀO [29, 54].....	27
Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	29
3.1. TỔNG HỢP CÁC CHẤT ĐẦU 3-AXETYL-4-HIDROXI-N-METYLQUINOLIN-2-ON.....	29
3.2. TỔNG HỢP CÁC XETON α,β -KHÔNG NO TỪ 3-ACETYL-4-HYDROXY-N-METHYL-2(1H)-QUINOLON	29

3.3. CHUYỂN HÓA XETON α,β -KHÔNG NO THÀNH CÁC DẪN XUẤT DỊ VÒNG CHỨA NITƠ.....	32
3.3.1. Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hydroxy- <i>N</i> -methyl-2'(1 <i>H</i>)-quinolon-3'-yl)-1,5-benzothiazepin	32
3.3.2. Tổng hợp các hợp chất 5-aryl-3-(4'-hydroxy- <i>N</i> -methyl-2'(1 <i>H</i>)-quinolon-3'-yl)-1-(4'-nitrophenyl)-2-pyrazolin.....	39
3.4. THỬ NGHIỆM HOẠT TÍNH ĐỘC TẾ BÀO	43
KẾT LUẬN.....	46
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN VĂN..	47
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	48
PHỤ LỤC	55

DANH MỤC CÁC BẢNG, BIỂU

Bảng 3.1: Dữ kiện vật lý của các xeton α,β -không no tổng hợp được từ 3-acetyl-4-hydroxy- <i>N</i> -methyl-2(1 <i>H</i>)-quinolon	32
Bảng 3.2: Hoạt tính gây độc tế bào trên dòng KB (ung thư biểu mô)	44
Bảng 3.3: Hoạt tính gây độc tế bào trên dòng HepG2 (ung thư gan)	44

DANH MỤC CÁC HÌNH

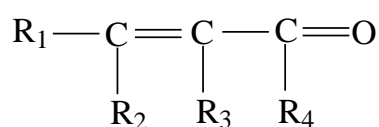
Sơ đồ 1: Sơ đồ tổng hợp các hợp chất xuất phát từ <i>N</i> -metylanilin	19
Hình 3.1: Phổ IR của hợp chất 2-(4''-metoxiphenyl)-4-(4'-hydroxy- <i>N</i> -methyl-2'(1 <i>H</i>)-quinolon-3'-yl)-1,5-benzodiazepin (B2).....	33
Hình 3.2: Phổ ¹ H NMR của hợp chất 2-(4''-metoxiphenyl)-4-(4'-hydroxy- <i>N</i> -methyl-2'(1 <i>H</i>)-quinolon-3'-yl)-1,5-benzodiazepin (B2)	34
Hình 3.3: Một phần phổ HSQC của hợp chất (B2) Error!	Bookmark not defined.
Hình 3.4: Một phần phổ HMBC của hợp chất (B2) Error!	Bookmark not defined.
Hình 3.5: Phổ ¹ H NMR của hợp chất P ₂	40
Hình 3.6: Một phần phổ HSQC của hợp chất (P ₂) Error!	Bookmark not defined.
Hình 3.7: Một phần phổ HMBC của hợp chất (P ₂) Error!	Bookmark not defined.

MỞ ĐẦU

Trên thế giới hiện nay ngày càng xuất hiện nhiều những căn bệnh lạ, những căn bệnh nan y, những chủng vi khuẩn, vi rút kháng thuốc, v.v. Trước tình hình đó, việc tìm ra những chủng thuốc mới để chữa trị là một trong những vấn đề cấp bách của toàn xã hội. Tuy nhiên việc tìm ra một chủng thuốc để đưa vào sản xuất là cả một quá trình gian nan và đầy thử thách và phải trải qua rất nhiều giai đoạn. Trước hết là phải tổng hợp được những hợp chất có hoạt tính sinh học cao, có những đặc điểm tương tự so với các chủng thuốc đã được sử dụng, có những tính chất ưu việt hơn và sau đó mới là thử nghiệm sản xuất.

Hóa học các hợp chất dị vòng là một lĩnh vực phát triển mạnh mẽ và đã tạo ra nhiều hợp chất có ứng dụng trong thực tiễn. Trong lĩnh vực đó, dị vòng quinolin giữ một vai trò quan trọng. Nhiều hợp chất chứa khung quinolin được sử dụng trong các ngành công nghiệp khác nhau như mỹ phẩm, thực phẩm, chất xúc tác, thuốc nhuộm, và đặc biệt là trong ngành dược phẩm. 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 xeton α,β -không no là một lớp chất hữu cơ phong phú mà trong phân tử của chúng có chứa nhóm vinyl xeton ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$). Công thức tổng quát chung của các xeton α,β -không no là:



Các xeton α,β -không no với hệ liên hợp giữa nối đôi vinyl với nhóm cacbonyl xeton nên cũng có thể coi là những hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp các hợp chất hữu cơ khác nhau như pirazolin, flavonoid, pirimidin, benzodiazepin, benzothiazepin... mà các hợp chất này cũng là các hợp chất có hoạt tính sinh học rất đáng chú ý. Các 2-pirazolin được biết đến như là một lớp chất có hoạt tính sinh học cao. Có rất nhiều báo cáo đã công bố về hoạt tính sinh học và được công bố có tác dụng sinh lý mạnh như gây mê, trị bệnh thần kinh, khả năng chống oxy hoá, chống vi trùng, trị ung thư... Theo [25] thì những hợp chất chứa vòng 2-pirazolin có hoạt tính sinh học khá cao, có khả năng ức chế được nhiều loại vi khuẩn khác nhau...

Pyrimidin là dị vòng có ý nghĩa hóa sinh rất quan trọng bởi vì chúng có mặt trong thành phần của các axit nucleic, vì thế hiện nay nó được các nhà khoa học rất quan tâm nghiên cứu. Trong các nghiên cứu nhận thấy pyrimidin có khả năng diệt nấm [42], diệt cỏ dại [29], chống virus HIV, ức chế hoạt động của khối u, kháng khuẩn, chống sốt rét, chữa ung thư, thuốc lợi tiểu [41] ...

Các dẫn xuất của benzodiazepin được sử dụng rộng rãi như thuốc chống co giật, thuốc chống lo âu, giảm đau, an thần, trầm cảm, thuốc thôi miên và thuốc gây mê [44]. Trong những thập kỷ gần đây, hoạt tính của dẫn xuất 1,5-benzodiazepin đã được nghiên cứu đến một số bệnh như ung thư, nhiễm siêu vi và các rối loạn tim mạch, chống viêm, hạ sốt [32]. Bên cạnh đó, dẫn xuất benzodiazepin cũng có tầm quan trọng trong thương mại và được sử dụng như là thuốc nhuộm cho sợi acrylic trong nhiếp ảnh [34].

Benzothiazepin và dẫn xuất của nó tạo thành một lớp quan trọng của các hợp chất dị vòng bởi nó có một loạt các tính chất trị liệu và dược lý [56]. Các dẫn xuất của benzothiazepin được sử dụng rộng rãi như thuốc giãn mạch, thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, hạ huyết áp, chống ung thư [34].

Trong lĩnh vực các xeton α,β -không no đặc biệt là các hợp chất có chứa các nhân dị vòng trong phân tử, nhóm nghiên cứu của GS. Nguyễn Minh Thảo