

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

**LÂM THỊ THU**

**TỔNG HỢP, CHUYỂN HÓA MỘT SỐ  
XETONE  $\alpha,\beta$ -KHÔNG NO THÀNH CÁC HỢP CHẤT  
BENZOTHIAZEPINE ĐI TỪ *p*-CRESOL**

**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 - 2019**

## **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 các tạp chí chuyên ngành, 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 05 năm 2019*

**Tác giả luận văn**

**Lâm Thị Thu**

## LỜI CẢM ƠN

Luận văn này được thực hiện tại Khoa Hóa học trường Đại học Sư Phạm-Đại học Thái Nguyên. Trong thời gian thực hiện luận văn, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ và động viên vô cùng quý báu từ phía các thầy cô giáo, bạn bè, đồng nghiệp và gia đình.

Lời đầu tiên, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới **TS. Dương Ngọc Toàn** người thầy đã tận tụy dành nhiều công sức, thời gian hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận văn **“Tổng hợp, chuyển hóa một số xetone  $\alpha,\beta$ -không no thành các hợp chất benzothiazepine đi từ *p*-cresol”**

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 05 năm 2019*

**Tác giả luận văn**

**Lâm Thị Thu**

## MỤC LỤC

Lời cam đoan .....	i
Lời cảm ơn.....	ii
Mục lục .....	iii
Danh mục các bảng.....	iv
Danh mục các hình, sơ đồ.....	v
<b>MỞ ĐẦU</b> .....	1
<b>Chương 1: TỔNG QUAN</b> .....	2
1.1. Sơ lược về xetone $\alpha,\beta$ -không no .....	2
1.2. Các phương pháp để tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no .....	3
1.2.1. Tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ phản ứng ngưng tụ của andehit thơm và acetophenon (phản ứng ngưng tụ <i>Claisen Schmidt</i> ).....	3
1.2.2. Tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ phản ứng trên các cơ sở <i>Mannich</i> sử dụng paladi làm chất xúc tác (Phản ứng Heck). .....	3
1.2.3. Tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ trimethoxyphenol.....	4
1.2.4. Tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ diarylpropinon.....	4
1.2.5. Tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ 4-hydroxy-3-methoxy cinnamaldehyd .....	5
1.2.6. Tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ ,3-epoxy-1, 3-diarylpropan-1-on. ....	5
1.3. Tính chất của xetone $\alpha,\beta$ -không no.....	6
1.3.1. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với brom.....	6
1.3.2. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với hydrazine monohydrat .....	6
1.3.3. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với 2,4-dinitrophenyl hydrazine ....	7
1.3.4. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với hydroxylamin hydrochloride .....	7
1.3.5. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với guanidine .....	8

1.3.6. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với 2-Aminothiophenol.....	8
1.3.7. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với thiourea .....	9
1.4. Hoạt tính sinh học của xetone $\alpha,\beta$ -không no .....	9
1.4.1. Hoạt tính chống viêm .....	9
1.4.2. Hoạt tính kháng khuẩn.....	10
1.4.3. Hoạt tính chống oxy hóa.....	10
1.4.4. Hoạt tính chống ung thư .....	11
1.4.5. Hoạt tính chống sốt rét.....	11
1.4.6. Hoạt tính chống vi trùng.....	12
1.4.7. Hoạt tính chống HIV .....	12
1.5. Sơ lược về benzothiazepine .....	12
1.6. Các phương pháp tổng hợp benzothiazepine.....	13
1.6.1. Quy trình chung tổng hợp 1,5-benzothiazepine .....	13
1.6.2. Tổng hợp dẫn xuất của 1,5-benzothiazepine theo <i>Gupta</i> .....	14
1.6.3. Tổng hợp dẫn xuất của 1,5-benzothiazepine theo <i>Junjappa</i> .....	14
1.6.4. Tổng hợp dẫn xuất của 1,5-benzothiazepine theo <i>Masquelin</i> .....	15
1.6.5. Tổng hợp dẫn xuất của 1,5-benzothiazepine từ phản ứng của aminothiophenol và phenyl vinyl xetone .....	15
1.6.6. Tổng hợp benzothiazepine từ propiolic acid [24]. .....	15
1.6.7. Tổng hợp benzothiazepine từ acetoacetic este [5]. .....	16
1.6.8. Tổng hợp benzothiazepine từ acetylinic xetone [49]. .....	16
1.6.9. Tổng hợp benzothiazepine từ aziridine [30]. .....	16
1.7. Hoạt tính sinh học của benzothiazepine .....	16
1.7.1. Dẫn xuất 1,5-benzothiazepine trong điều trị ung thư.....	16
1.7.2. Dẫn xuất 1,5-benzothiazepine trong điều trị bệnh về gan.....	17
1.7.3. Hoạt tính kháng khuẩn và nấm.....	18
1.7.4. Hoạt tính chống HIV .....	18
1.7.5. Dẫn xuất 1,5-benzothiazepine trong điều trị bệnh về thận.....	19

1.7.6. Dẫn xuất 1,5-benzothiazepine trong điều trị bệnh về thần kinh.....	19
<b>Chương 2: THỰC NGHIỆM</b> .....	21
2.1. Sơ đồ phản ứng .....	21
2.2. Tổng hợp <i>p</i> – Tollyl axetat (giai đoạn 1).....	22
2.3. Tổng hợp 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)etan-1-on (giai đoạn 2) .....	22
2.4. Tổng hợp các xetone $\alpha,\beta$ -không no (giai đoạn 3) .....	24
2.4.1. Tổng hợp 1-(2'-hydroxy-5'-methylphenyl)-3-(4''-methylphenyl)prop-2-en-1-on (H1).....	25
2.4.2. Tổng hợp 1-(2'-hydroxy-5-methylphenyl)-3-(4''-bromphenyl)prop-2-en-1-on (H5).....	25
2.4.3. Tổng hợp 1-(2'-hydroxy-5-methylphenyl)-3-(4''-metoxyphenyl)prop-2-en-1-on (H6) .....	26
2.4.4. Tổng hợp 1-(2'-hydroxy-5-methylphenyl)-3-(4''-phenyl)prop-2-en-1-on (H7).....	26
2.5. Chuyển hóa xetone $\alpha,\beta$ -không no được tổng hợp từ 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)etan-1-on thành các dẫn xuất benzothiazepine (giai đoạn 4).....	26
2.5.1. Tổng hợp 2-(4'-methylphenyl)-4-(2''-hidroxy-5''-methyl phenyl)-2,3-đihidro-1 <i>H</i> -1,5-benzothiazepine (E1) .....	27
2.5.2. Tổng hợp 2-(4'-bromphenyl)-4-(2''-hidroxy-5''-methyl phenyl)-2,3-đihidro-1 <i>H</i> -1,5-benzothiazepine (E5).....	27
2.5.3. Tổng hợp 2-(4'-metoxyphenyl)-4-(2''-hidroxy-5''-methyl phenyl)-2,3-đihidro-1 <i>H</i> -1,5-benzothiazepine (E6) .....	28
2.6. Xác định các tính chất vật lý của các hợp chất tổng hợp được .....	28
2.6.1. Sắc kí bản mỏng .....	28
2.6.2. Nhiệt độ nóng chảy .....	28
2.6.3. Phổ hồng ngoại (IR) .....	29
2.6.4. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) .....	29
2.6.5 Phổ khối lượng (MS) .....	29

2.7. Thăm dò hoạt tính độc tế bào .....	29
<b>Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN</b> .....	31
3.1. Tổng hợp các chất đầu 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)etan-1-on.....	31
3.2. Tổng hợp các xetone $\alpha,\beta$ -không no từ 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)etan-1-on.....	32
3.3. Chuyển hóa xetone $\alpha,\beta$ -không no thành các hợp chất benzothiazepine ....	38
3.3.1. Về phản ứng tổng hợp .....	38
3.3.2. Phổ IR của các hợp chất benzothiazepine .....	39
3.4. Thử nghiệm hoạt tính độc tế bào .....	49
<b>KẾT LUẬN</b> .....	51
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b> .....	52
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

STT	Chữ, kí hiệu viết tắt	Chữ viết đầy đủ
1.	$\delta$	Độ chuyển dịch hóa học
2.	J	Hằng số tương tác spin-spin (trong phổ $^1\text{H}$ NMR)
3.	S	Singlet
4.	D	Doublet
5.	Dd	Doublet of doublets
6.	$t_{nc}^0$	Nhiệt độ nóng chảy
7.	$t_s^0$	Nhiệt độ sôi
8.	IR	Infrared (Phổ hồng ngoại)
9.	NMR	Nuclear magnetic resonance (Phổ cộng hưởng từ hạt nhân)
10.	HSQC	Heteronuclear single quantum correlation
11.	HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation
12.	DMSO	Dimethyl sulfoxide



## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 3.1. Dữ liệu vật lí của các xetone $\alpha,\beta$ - không no tổng hợp được từ 1-(2-hydroxy-5-methyphenyl)etan-1-on.....	35
Bảng 3.2. Dữ liệu phổ IR,MS các xetone $\alpha,\beta$ - không no tổng hợp từ <i>p</i> -cresol .....	35
Bảng 3.3. Dữ kiện phổ $^1\text{H}$ NMR của một số xetone $\alpha,\beta$ -không no đi từ <i>p</i> -cresol.....	38
Bảng 3.4. Phổ MS của các hợp chất benzothiazepine.....	48
Bảng 3.5. Hoạt tính gây độc tế bào trên dòng KB (ung thư biểu mô) và HepG2 (ung thư gan) của xetone $\alpha,\beta$ - không no H5, H7.....	49
Bảng 3.6. Hoạt tính gây độc tế bào trên dòng KB (ung thư biểu mô) và HepG2 (ung thư gan) của hợp chất benzothiazepine .....	50

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ VÀ HÌNH

Sơ đồ 1.1. Sơ đồ tổng quát của xetone $\alpha,\beta$ -không no.....	2
Sơ đồ 1.2. Phản ứng ngưng tụ của andehit thơm và acetophenon.....	3
Sơ đồ 1.3. Phản ứng ngưng tụ của andehit thơm và acetophenon với sự có mặt của $K_2CO_3$ trong DMF .....	3
Sơ đồ 1.4. Phản ứng Heck .....	3
Sơ đồ 1.5. Phản ứng tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ trimethoxyphenol .....	4
Sơ đồ 1.6. Phản ứng tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ diarylpropinones .....	4
Sơ đồ 1.7. Phản ứng tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ 4-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyd.....	5
Sơ đồ 1.8. Phản ứng tổng hợp xetone $\alpha,\beta$ -không no từ 3-epoxy-1, 3-diarylpropan-1-on.....	6
Sơ đồ 1.9. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với brom.....	6
Sơ đồ 1.10. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với hydrazine monohydrat .....	7
Sơ đồ 1.11 . Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với 2,4-dinitrophenyl hydrazine ....	7
Sơ đồ 1.12. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với hydroxylamin hydrochloride .....	8
Sơ đồ 1.13. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với guanidin .....	8
Sơ đồ 1.14. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với 2-Aminothiophenol.....	9
Sơ đồ 1.15. Phản ứng của xetone $\alpha,\beta$ -không no với thiourea .....	9
Sơ đồ 1.16. Hợp chất có hoạt tính chống viêm.....	10
Sơ đồ 1.17. Hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn.....	10
Sơ đồ 1.18. Hợp chất có hoạt tính chống oxy hóa.....	11
Sơ đồ 1.19. Hợp chất có hoạt tính chống ung thư .....	11
Sơ đồ 1.20. Hợp chất có hoạt tính chống sốt rét.....	12
Sơ đồ 1.21. Hợp chất có hoạt tính chống vi trùng .....	12
Sơ đồ 1.22. Hợp chất có hoạt tính chống HIV.....	12
Sơ đồ 1.23. Các đồng phân của benzothiazepine .....	13