

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



ĐÀO THỊ THÙY DUNG

**TỔNG HỢP VÀ XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC MỘT SỐ
QUINOLIN [4,5-b,c] [1,5] BENZOXAZEPIN TỪ CÁC
DẪN XUẤT CỦA ANILIN**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỮU CƠ

Thái Nguyên- 2013

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



ĐÀO THỊ THÙY DUNG

**TỔNG HỢP VÀ XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC MỘT SỐ
QUINOLIN [4,5-b,c] [1,5] BENZOXAZEPIN TỪ CÁC
DẪN XUẤT CỦA ANILIN**

Chuyên ngành: **Hóa Hữu cơ**

Mã số: **60 .44.01.14**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỮU CƠ

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

TS. Dương Nghĩa Bang

Thái Nguyên-2013

LỜI CẢM ƠN

Luận văn “ **Tổng hợp và xác định cấu trúc một số quinolino[4,5-b,c][1,5]benzoxazepin từ các dẫn xuất của Anilin**” đã được hoàn thành tại phòng thí nghiệm hóa học hữu cơ - Trường Đại học Khoa học- Đại học Thái Nguyên.

Em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Thầy giáo TS.Dương Nghĩa Bang đã tin tưởng và tận tình hướng dẫn trong suốt quá trình em thực hiện khóa luận này.

Em xin chân thành cảm ơn các quý Thầy Cô trong Khoa Hóa Học, các cán bộ Phòng thí nghiệm-Khoa Hóa Học-Trường Đại học Khoa Học-Đại học Thái Nguyên, các thầy cô giáo khoa Hóa Học – trường Đại học Sư Phạm – Đại học Thái Nguyên đã tạo điều kiện tốt nhất cho em hoàn thành luận văn này.

Cuối cùng em xin cảm ơn gia đình, các bạn đồng nghiệp tại Trung Tâm GDTX Phú Bình đã luôn sát cánh, động viên và tạo điều kiện cho em trong suốt thời gian thực hiện luận văn.

Trong quá trình nghiên cứu mặc dù rất cố gắng nhưng vẫn còn nhiều thiếu sót, kính mong sự đóng góp từ quý Thầy Cô và các bạn để luận văn hoàn thiện hơn.

Em xin chân thành cảm ơn!

Thái Nguyên, tháng 08 năm 2013

Người thực hiện

Đào Thị Thùy Dung

MỤC LỤC

MỞ ĐẦU.....	1
NỘI DUNG	3
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1 Quinolin	3
1.1.1 Giới thiệu về quinolin.....	3
1.1.2. Một số phương pháp tổng hợp quinolin.....	5
1.2. Diazepin và benzodiazepin	11
1.2.1. Diazepin.....	11
1.2.2. Phương pháp tổng hợp diazepin. [2]	13
1.2.3 Benzodiazepine [2].....	13
1.2.4. Phương pháp tổng hợp [2].....	15
1.3. Thiazepin và benzothiazepin	16
1.3.1. Thiazepin	16
1.3.2. Benzothiazepin	16
1.4. Oxazepin và benzoxazepin	17
1.5. Phản ứng axyl hóa.....	18
CHƯƠNG 2 : THỰC NGHIỆM	19
2.1. Tổng hợp 3,5-đi(tert-butyl)catechol	19
2.2. Tổng hợp 3,5-đi(tert-butyl)-1,2-benzoquinon	19
2.3 Tổng hợp các quinolino[4,5-b,c]benzo[f]-1,5-oxazepin	20
2.3.1 sơ đồ thực nghiệm	20
2.3.2 . Tổng hợp 4-hydroxiquinolin	21
2.3.3. Tổng hợp 4- clo quinolin.....	22
2.3.4. Tổng hợp 4- clo- 5- nitro quinolin	24
2.3.5. Tổng hợp 5- amino- 4- clo quinolin	25
2.3.6. Tổng hợp [4,5- b,c] [1,5] benzoxazepin.....	26

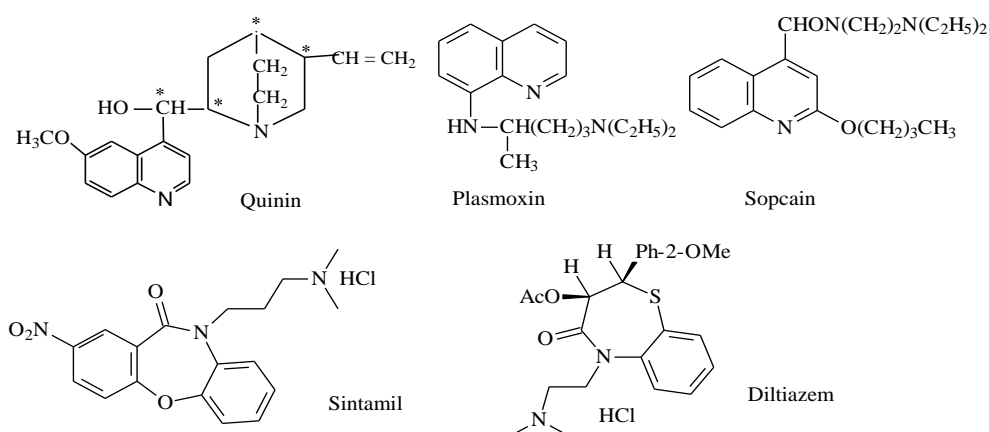
2.3.7. Tổng hợp N- axylquinolin [4,5- b,c] [1,5] bezoxazepin.	28
CHƯƠNG 3 : KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	30
3.1. Tổng hợp 3,5-đi(<i>tert</i> -butyl)-1,2-benzoquinon từ catechol.	31
3.2 Tổng hợp N-axetyl - 2,12-đimetyl-5,7-đi(<i>tert</i> -butyl)quinolino[4,5- b,c]benzo[f]-1,5-oxazepin.....	31
3.2.1 Tổng hợp 2,8-đimetylquinolin-4(1H)-on	32
3.2.2. Tổng hợp 4-clo-2,8-đimetylquinolin.....	32
3.2.3. Tổng hợp 4-clo-2,8-đimetyl-5-nitro-quinolin	32
3.2.4. Tổng hợp 5-amino-4-clo-2,8-đimetylquinolin.	33
3.2.5. Tổng hợp 2,12-đimetyl-5,7-đi(<i>tert</i> -butyl)quinolino[4,5-b,c]benzo[f]- 1,5-oxazepin	33
3.2.6 . Tổng hợp N -axetyl - 2,12-đimetyl-5,7-đi(<i>tert</i> -butyl)quinolino [4,5- b,c]benzo[f]-1,5-oxazepin	35
3.3. Tổng hợp 9,11-Di- <i>tert</i> -butyl-2,4,5-trimethyl-7 <i>H</i> -quinolino-.....	36
[4,5- <i>bc</i>][1,5]benzoxazepine	36
3.3.1. Tổng hợp 5-amino-4-clo quinolin.....	37
3.3.2. Tổng hợp 9,11-Di- <i>tert</i> -butyl-2,4,5-trimethyl-7 <i>H</i> -quinolino-.....	37
[4,5- <i>bc</i>][1,5]benzoxazepine.....	37
3.3.3. Tổng hợp 9-axyl-2,11,12-trimetyl-5,7-đi(<i>tert</i> -butyl)quinolino[4,5- b,c]benzo[f]-1,5-oxazepin	38
3.4. Tổng hợp N-axyl-2,10,12-trimetyl-5,7-đi(<i>tert</i> -butyl)quinolino[4,5- b,c]benzo[f]-1,5-oxazepin.....	39
3.4.1. Tổng hợp 2,6,8-trimetylquinolin-4(1H)-on.....	39
3.4.2. Tổng hợp 4-clo-2,6,8-trimetylquinolin.	40
3.4.3. Tổng hợp 4-clo-2,6,8-trimetyl-5-nitroquinolin.	40
3.4.4. Tổng hợp 5-amino-4-clo quinolin.	41

3.4.5 Tổng hợp 2,10,12-Trimetyl-5,7-đi(tert-butyl)quinolino[4,5-b,c]benzo[f]-1,5-oxazepin.	41
3.4.6. Tổng hợp N-axyl-2,10,12-trimetyl-5,7-đi(tert-butyl)quinolino[4,5-b,c]benzo[f]-1,5-oxazepin	42
KẾT LUẬN	43
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	44
KÍ HIỆU CÁC KÍ HIỆU VIẾT TẮT	46

MỞ ĐẦU

Công nghệ tổng hợp hữu cơ phát triển nhanh chóng trong những năm gần đây, đặc biệt là lĩnh vực tổng hợp các hợp chất mới, xúc tác hữu cơ, vật liệu hữu cơ, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học... Trong số đó các phương pháp tổng hợp mới luôn là mục tiêu để tìm hiểu và khám phá của các nhà khoa học. Việc tổng hợp các hợp chất dị vòng mới, đặc biệt là các hợp chất dị vòng chứa Nitơ được các nhà hóa học trong và ngoài nước nghiên cứu rất sôi nổi. Trong số đó có quinolin và đặc biệt là benzoxazepin và các dẫn xuất của chúng.

Dẫn xuất 1,4(1,5)-Oxa(thia)zepin có hoạt tính sinh học mạnh và được nghiên cứu rộng rãi. Đặc biệt, 10-[3-(dimethylamino)propyl]-2-nitrodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-1 (Tên thương mại là Sintamil) có hiệu quả chống trầm cảm. *D-cis*-3-acetoxy-2,3-dihydro-5-[2-(dimethylamino)-ethyl]-2-(2-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-onehydrochlorid (Tên thương mại là Dilthiazem) là một loại benzothiazepin chứa chất chống loạn nhịp và hạ huyết áp. Quinin (chống sốt rét), Sopcain (thuốc gây mê), plasmoxin và acrikhin (chống sốt rét)[7], Các loại thuốc chứa dẫn xuất Piperazinyldibenzo[*b,f*][1,4]oxa(thia)zepin có hiệu quả trong điều trị tâm lý rối loạn thần kinh như rối loạn tâm thần, trầm cảm và tâm thần phân liệt. Không giống như các loại thuốc truyền thống được sử dụng, các hợp chất trên hiếm khi gây ra tác dụng phụ và có hiệu quả hơn trong điều trị.



Chính những đặc tính có lợi đó nên hiện nay việc nghiên cứu, tổng hợp các dẫn xuất của quinolin, benzoxazepin, benzothiazepin, benzodiazepin đang là hướng đi mới của các nhà khoa học trong và ngoài nước. Chính vì vậy chúng tôi chọn đề tài “ **Tổng hợp và xác định cấu trúc một số quinolino[4,5-b,c][1,5]benzoxazepin từ các dẫn xuất của Anilin**” nhằm nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất của quinolino [4,5 – b,c] [1,5] benzoxazepin. Mục đích chính của luận văn là tổng hợp được một số dẫn xuất N-axyl của quinolino [4,5 – b,c] [1,5] benzoxazepin từ các dẫn xuất của anilin. Dùng các phương pháp vật lí hiện đại để nghiên cứu cấu trúc của sản phẩm.

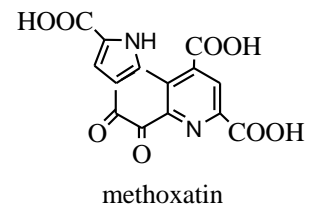
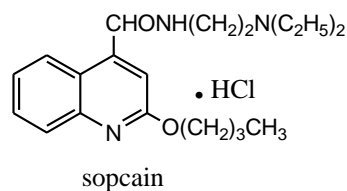
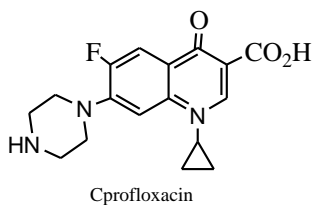
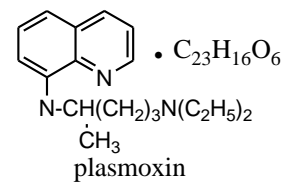
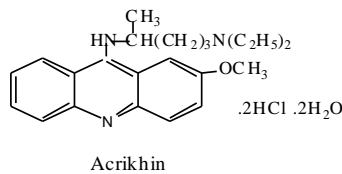
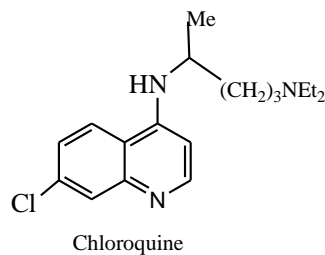
NỘI DUNG

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

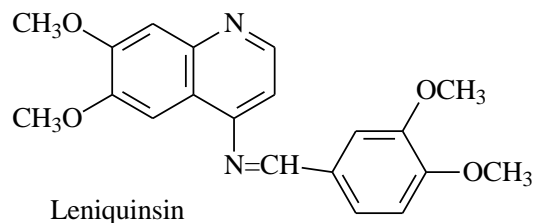
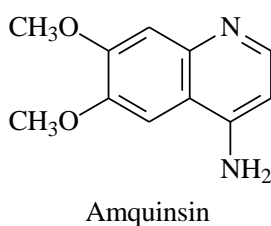
1.1 Quinolin

1.1.1 Giới thiệu về quinolin

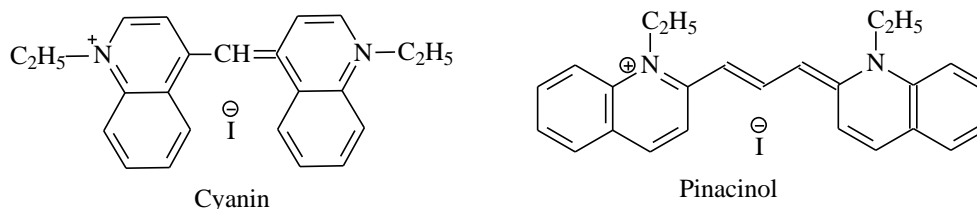
Quinolin có nhiều trong thành phần của nhựa than đá. Tuy nhiên, những dẫn xuất của chúng có trong cây cỏ lại là những ankaloit quan trọng. Các hợp chất chứa nhân quinoline được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp dược phẩm như là chloroquine, acrikhin và plasmoxin (đều làm thuốc chống sốt rét). Ciprofloxacin sử dụng như thuốc kháng sinh, sopcain là chất gây mê thuộc loại mạnh nhất.:



Ngoài ra một số dẫn xuất của 4-aminoquinolin có hoạt tính giảm đau, hạ sốt, kháng viêm, hạ huyết áp như 4-amino-6,7-dimethoxyquinolin (amquinsin) và sản phẩm ngưng tụ với veratrandehit (leniquinsin) là những tác nhân làm giảm huyết áp:

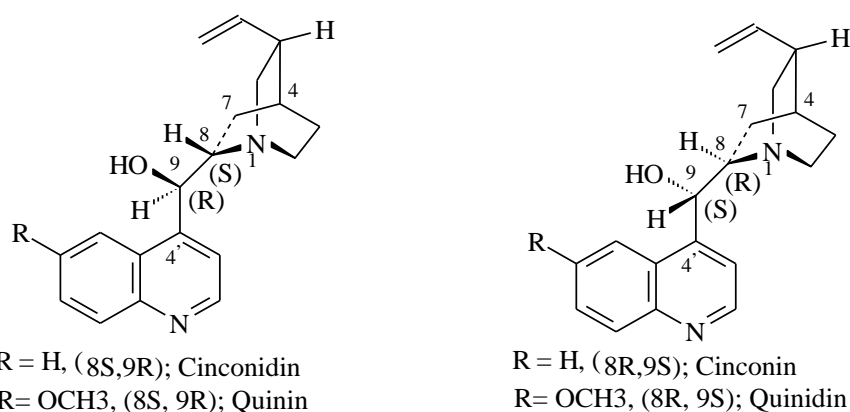


Cyanin là một nhóm phẩm nhuộm quan trọng dùng trong kĩ thuật ảnh màu, vì chúng chứa cấu trúc có khả năng hấp thụ ánh sáng ở vùng khả kiến và hồng ngoại. Hai chất tiêu biểu là cyanin và pinacynol:



Các hợp chất chứa nhân quinolin được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp dược phẩm. Ancaloit tiêu biểu của loại quinolin là quinin. Quinin được tách từ vỏ cây canh kina (Cinchona), có tác dụng chống sốt rét.[3]

Trong vỏ rễ cây Cinchona có hàng chục ancaloit, trong đó có hai cặp đối quang đáng chú ý là cặp cinconin/ cinconidin và cặp quinin/quinidin [4]:



Người ta biết dùng chế phẩm này từ đầu thế kỉ XVII, nhưng phải hơn 100 năm sau (1944) Woodward mới tổng hợp toàn phần.

Các dẫn xuất của 8-hydroxiquinolin thường có biểu hiện hoạt tính sinh học khác nhau, đặc biệt là hoạt tính diệt khuẩn, diệt nấm. Đó là các phức selat của 8-hydroxiquinolin, các dẫn xuất halogen và nhiều dẫn xuất khác. Thí dụ:

