

BỘ GIAO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

**VIỆN HÁN LAM KHOA HỌC VÀ
CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

VIỆN HÓA HỌC



PHẠM THỊ THẨM

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ MỞ VÒNG HỢP CHẤT
AZIRIDIN, AZETIDIN, β -LACTAM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Hà nội - 2013

MỞ ĐẦU

Các hợp chất vòng bé như aziridin, azetidin và β -lactam có hoạt tính sinh học lý thú như kháng khuẩn, kháng nấm. Ngoài ra, các hợp chất vòng bé có sức căng vòng lớn, có khả năng phản ứng lớn nên chúng là các synthon quan trọng trong tổng hợp hữu cơ và hóa dược.

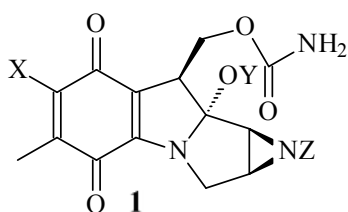
Các hợp chất aziridin, azetidin khi có chứa nhóm triflometyl (do flo có độ âm điện lớn và bán kính Van der Waals nhỏ) làm thay đổi tính chất lý, hóa và hoạt tính sinh học của chúng, ví dụ thay đổi tính kiềm, tính ưa mỡ, tăng độ ổn định trong chuyển hóa trong quá trình trao đổi chất...

Mục tiêu của Luận án là nghiên cứu các phương pháp tổng hợp chọn lọc lập thể các hợp chất CF_3 -aziridin, CF_3 -azetidin và β -lactam, đồng thời nghiên cứu khả năng phản ứng của chúng, đặc biệt là khả năng mở vòng chọn lọc các hợp chất này bằng nhiều tác nhân nucleophin có cấu trúc và tính chất hóa lý khác nhau nhằm phát hiện các phương pháp mới tổng hợp các dị vòng mới và các hợp chất khác có chứa CF_3 và nitơ với cấu trúc đa dạng ứng dụng trong hóa dược hoặc làm các synthon quan trọng trong tổng hợp hữu cơ. Đây là hướng nghiên cứu còn rất mới trong lĩnh vực hóa học dị vòng bé.

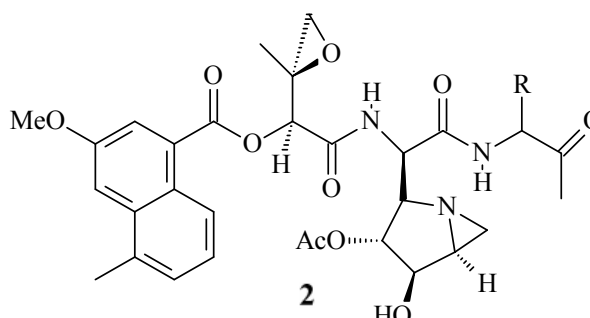
Trong công trình này, chúng tôi nghiên cứu các phương pháp tổng hợp lập thể các hợp chất triflometylaziridin, triflometylazetidin; nghiên cứu điều khiển phản ứng tổng hợp lập thể các hợp chất β -lactam bằng tác nhân phản ứng có hiệu ứng điện tử lớn; nghiên cứu tổng hợp các hợp chất dị vòng mới có cấu trúc đa dạng, có chứa CF_3 và nhiều hợp chất mạch thẳng có chứa CF_3 và nitơ làm synthon trong tổng hợp hữu cơ, hóa dược nhờ khả năng phản ứng mở vòng chọn lọc lập thể của các hợp chất này. Đây là công trình nghiên cứu rất mới, có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao, góp phần đóng góp các vấn đề lý thuyết trong lĩnh vực hóa học các hợp chất aziridin và azetidin có chứa nhóm CF_3 .

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

Các hợp chất aziridin là những hợp chất vòng bé có sức căng vòng lớn, do đó chúng rất dễ mở vòng để chuyển hóa thành các hợp chất có hoạt tính sinh học lý thú. Mặt khác rất nhiều hợp chất thiên nhiên có chứa vòng aziridin được tìm thấy có hoạt tính sinh học cao như: mitomycin A, B, C và azinomycin. Đây là các thuốc chống ung thư được sử dụng trong lâm sàng [1].

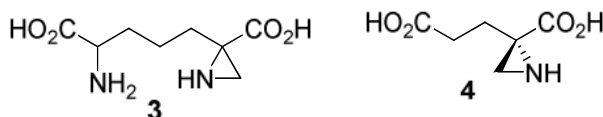


Mitomycin A: X=OMe, Y=Me, Z=H
Mitomycin B: X=OMe, Y=H, Z=Me
Mitomycin C: X=NH₂, Y=Me, Z=H
Por:firomycin: X=NH₂, Y=Me, Z=Me



Azinomycin A: R=H; Azinomycin B: R=CHO

Các chất aziridin tổng hợp có hoạt tính sinh học lý thú như axit 2-(4-amino-4-cacboxibutyl)aziridin-2-cacboxylic (3) và axit 2-(3-cacboxipropyl) aziridin-2-cacboxylic (4) là các chất kháng khuẩn kháng nấm mạnh [2,3].

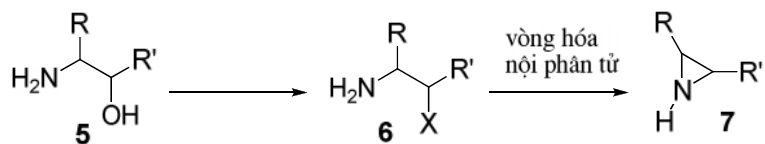


Vì vậy việc nghiên cứu tổng hợp các hợp chất aziridin được rất nhiều nhà khoa học quan tâm và là một vấn đề có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

1.1 Các phương pháp tổng hợp aziridin

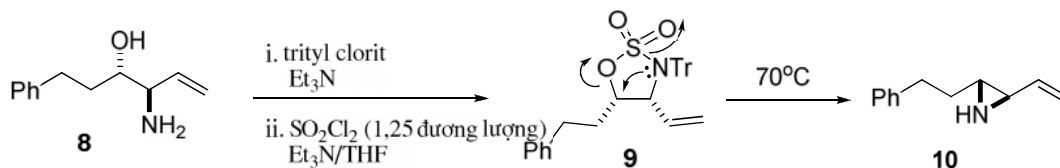
1.1.1 Tổng hợp aziridin từ amino ancol

Aziridin có thể được tổng hợp bằng phản ứng vòng hóa nội phân tử các dẫn xuất 1,2-amino ancol. Dẫn xuất 1,2-amino ancol phản ứng với các tác nhân như POCl₃, SOCl₂ để chuyển nhóm OH thành nhóm dễ tách X, sau đó thực hiện phản ứng vòng hóa nội phân tử tạo aziridin theo sơ đồ 1.1 [4]:



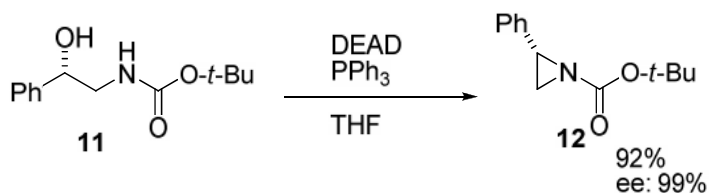
Sơ đồ 1.1

Phương pháp đơn giản tổng hợp aziridin là phản ứng vòng hóa các vicinal amino ancol. Ví dụ, từ 4-amino-1-phenylhex-5-en-3-ol (**8**) phản ứng với sunfuryl clorit tạo sunfamitat (**9**), sau đó xử lý nhiệt ở 70°C tạo vinyl aziridin (**10**) với hiệu suất 97% (sơ đồ 1.2) [5].



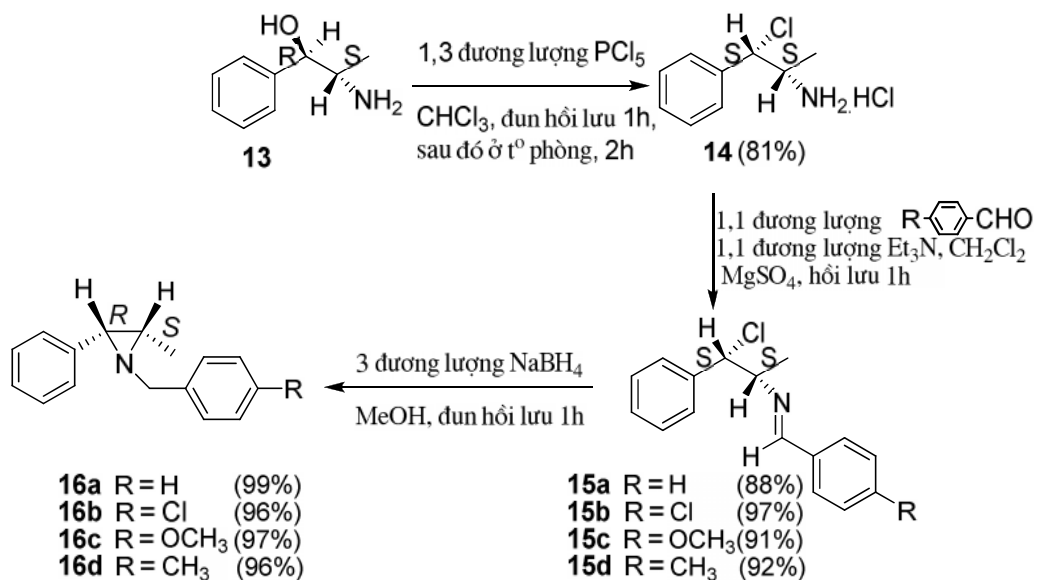
Sơ đồ 1.2

Kawamoto và Wills [6] đã thực hiện phản ứng của amino ancol lập thể **11** với diethyl azodicarboxylat (DEAD) và Ph_3P trong dung môi THF và thu được chiral aziridin **12** với hiệu suất 92% và độ chọn lọc ee đạt 99% (sơ đồ 1.3).



Sơ đồ 1.3

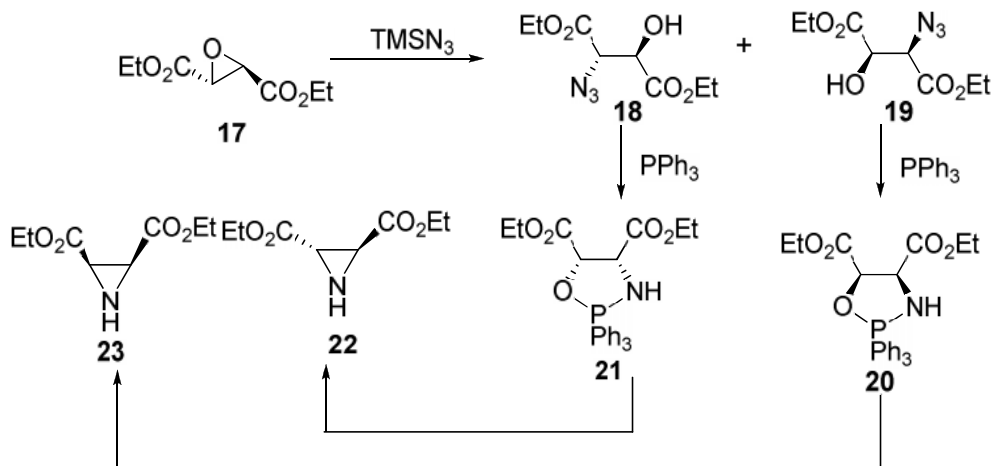
Norbert de Kimp và Nguyễn Văn Tuyên [7] đã tổng hợp được *cis*-aziridin với hiệu suất và độ chọn lọc lập thể rất cao nhờ phản ứng vòng hóa các β -cloamin. Các dẫn xuất β -cloamin dễ dàng tổng hợp từ các amino ancol qua phản ứng clo hóa với sự đổi cấu hình sản phẩm (sơ đồ 1.4).



Sơ đồ 1.4

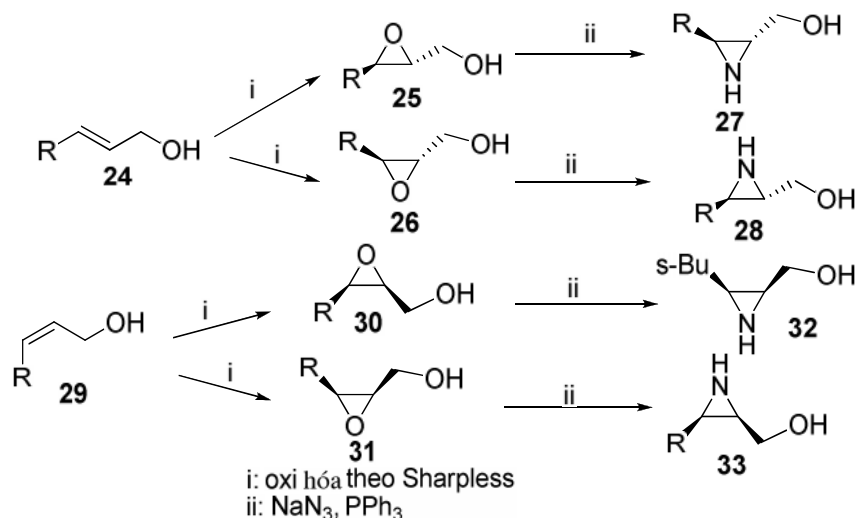
1.1.2 Tổng hợp aziridin từ epoxit

Tổng hợp aziridin từ epoxit thường thông qua phản ứng mở vòng epoxit [8]. Tác nhân azit tạo azido ancol. Sau đó, azido ancol phản ứng với triphenylphosphin theo phản ứng Staudinger [9] tạo oxazaphosphin sau đó chuyển hóa thành aziridin (sơ đồ 1.5).



Sơ đồ 1.5

Tương tự, Williams và cộng sự [10] đã tổng hợp aziridin **27-33** với độ chọn lọc lập thể cao theo phản ứng đã đề cập ở trên (sơ đồ 1.6).

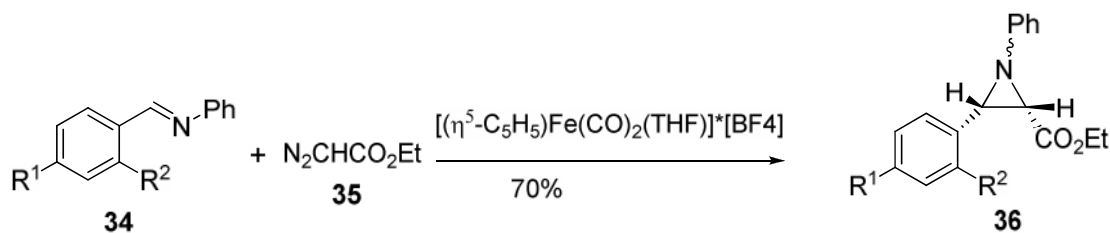


Sơ đồ 1.6

1.1.3 Tổng hợp aziridin từ imin

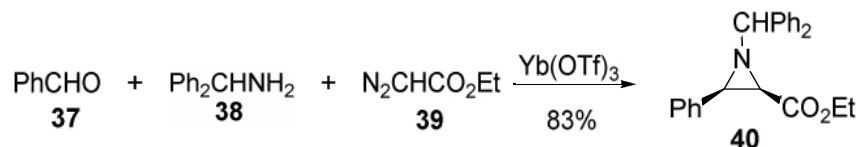
a) Tổng hợp aziridin từ imin có sử dụng xúc tác

Cacbenoit là cacbon có sáu điện tử, có khả năng phản ứng rất cao, dễ dàng tham gia phản ứng với imin tạo thành aziridin. Ví dụ, phản ứng tổng hợp *cis*-aziridin **36**: cacbenoit được tạo ra từ etyl diazoacetat **35** phản ứng với imin **34** có mặt xúc tác axit Lewis (sơ đồ 1.7) [11].



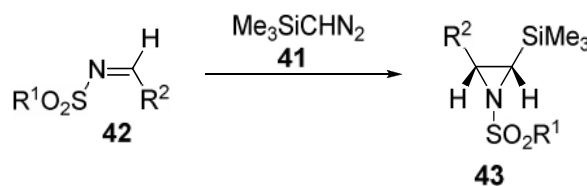
Sơ đồ 1.7

Nagayama và cộng sự đã tổng hợp thành công *cis*-aziridin **40** qua phản ứng một giai đoạn (one-pot) nhờ phản ứng của etyl diazoacetat, andehit và amin bậc 1 khi có mặt xúc tác Ytterbi triflat (sơ đồ 1.8) [12].



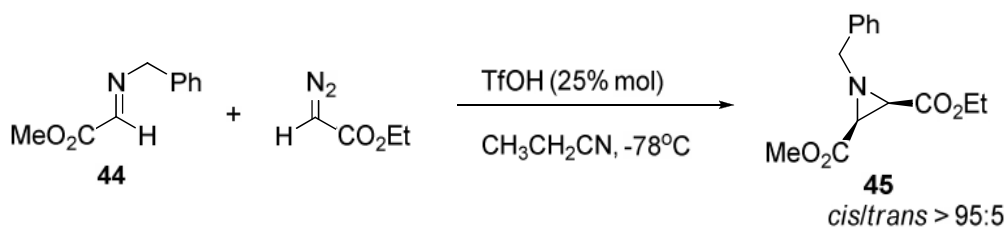
Sơ đồ 1.8

Trimetylsilyldiazometan **41** dễ dàng phản ứng êm dịu với *N*-sunfonylaldimin **42** tạo thành sản phẩm thể 2-*N*-sunfonyl-3-trimetylsilylaziridin **43** với độ chọn lọc lập thể *cis* cao [13].



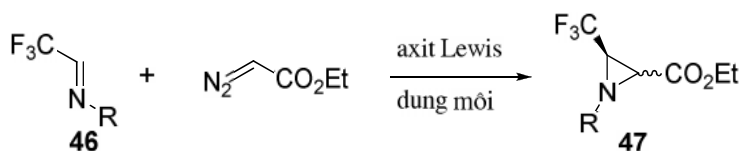
Sơ đồ 1.10

Etyl diazoacetat tham gia phản ứng đóng vòng [2+1] với *N*-alkyl andimin **44** tạo sản phẩm chính *cis*-aziridin **45** khi có mặt xúc tác axit TfOH [14].



Sơ đồ 1.11

Tương tự, nhóm nghiên cứu của Jean-Pierre [15] đã tổng hợp thành công *cis*-3-CF₃-aziridin-2-carboxylat khi sử dụng xúc tác BF₃.Et₂O (sơ đồ 1.12)

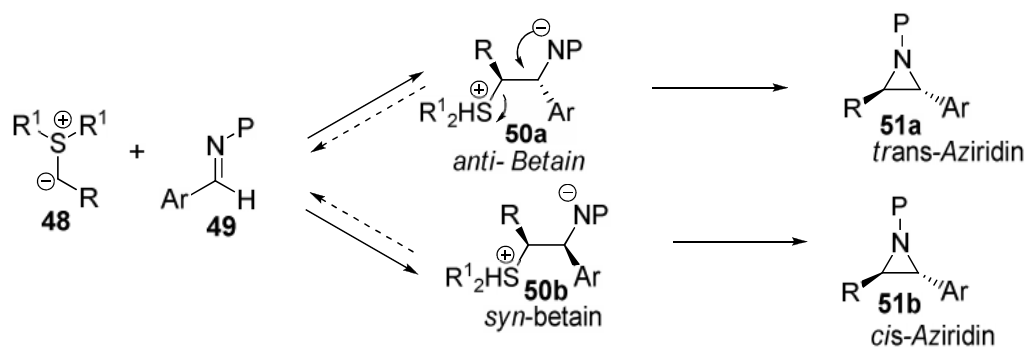


Sơ đồ 1.12

Phương pháp tổng hợp aziridin từ imin sử dụng xúc tác có rất nhiều ưu điểm như sản phẩm tạo thành có độ chọn lọc lập thể cao, điều kiện phản ứng đơn giản, có thể áp dụng để tổng hợp các CF₃-aziridin.

b) Tổng hợp từ imin sử dụng sunfu ylit

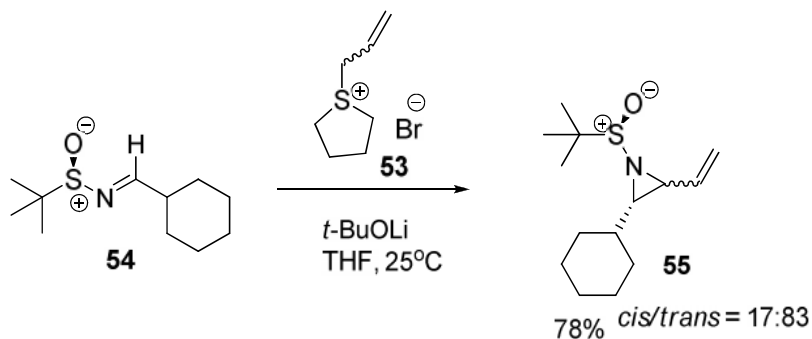
Phản ứng cộng của sunfu ylit với imin thu được aziridin trong điều kiện phản ứng êm dịu. Cơ chế tạo thành aziridin từ sunfu ylit và imin qua hai bước (sơ đồ 1.13) [16].



Sơ đồ 1.13

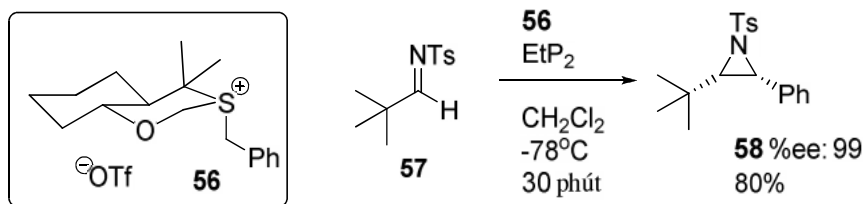
Giai đoạn đầu của phản ứng cộng của ylit vào imin hình thành trạng thái trung gian betain. Sau đó, hai đồng phân *anti*- và *syn*-betain **50a-b** có thể hình thành đồng thời. Cấu hình dạng *trans* (nhóm aza và sunfoni ở dạng *anti*-periplanar so với các nhóm khác) của mỗi betain được vòng hóa tạo *trans*-**51a** và *cis*-aziridin **51b**.

Chiral *t*-butylsunfinylimin **57** trong môi trường kiềm mạnh *t*-BuOLi tạo thành aziridin **55** với hiệu suất và độ chọn lọc lập thể cao (sơ đồ 1.14) [17].



Sơ đồ 1.14

Muối sunfoni **56** là dẫn xuất được tạo ra từ oxatian Eliel, được sử dụng để cung cấp trung tâm benzylic cho tosylimin, sau đó phản ứng với imin **57** khi có mặt của Et_3P , tạo sản phẩm phenylaziridin **58** với độ chọn lọc lập thể ee rất cao. Tỷ lệ hỗn hợp *cis/trans* thu được phụ thuộc vào án ngữ không gian của dẫn xuất thế ở imin (sơ đồ 1.16)[18].

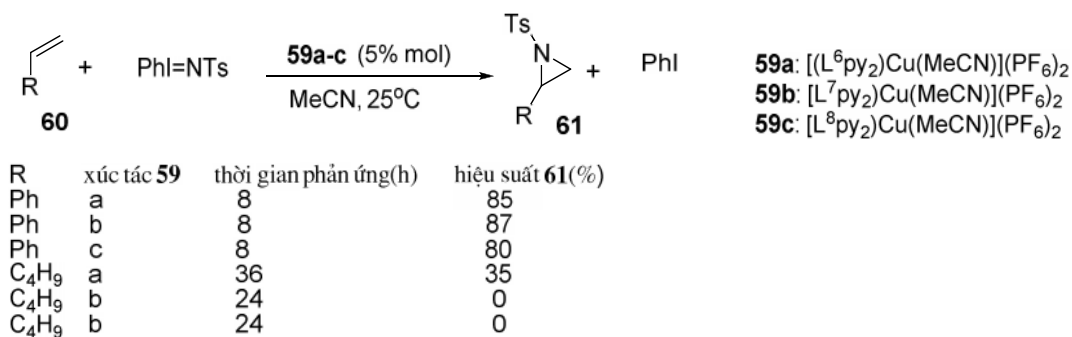


Sơ đồ 1.16

1.1.4 Tổng hợp aziridin từ anken

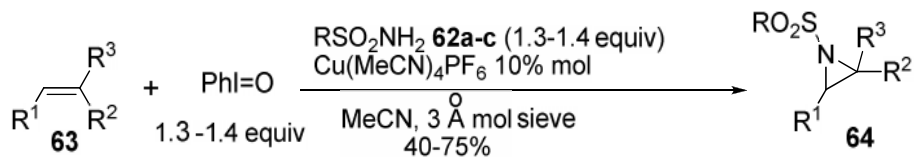
Phản ứng aziridin hóa olefin sử dụng tác nhân chuyển hóa nitren. Nguồn nitơ cho phản ứng này là các nitren hoặc nitrenoit. Hiệu suất phản ứng phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố như: độ bền của olefin; bản chất của nguồn nitơ; nhóm anken và arensunfonylimino hoặc aryl iod trong [N-(ankan/arensunfonyl)imino]aryliodan; xúc tác kim loại chuyển tiếp; những ligand tạo phức với kim loại, dung môi và các yếu tố khác [19].

Mezzetti và cộng sự [20] đã sử dụng xúc tác phức Cu **59a-c** cho phản ứng aziridin hóa anken **60** với $\text{PhI}=\text{NTs}$ tạo thành aziridin **61**. Kết quả cho thấy bản chất của anken và xúc tác ảnh hưởng quan trọng đến hiệu suất phản ứng.



Sơ đồ 1.17

Hạn chế lớn nhất của phản ứng aziridin hóa olefin là iminoiodan kém bền, dễ bị đồng phân hóa và đứt [21]. Nitơ được chuyển từ sunfoamid như *p*-toluensunfonamid **62a**, 4-metoxibenzensunfonamid **62b** và 2-(trimetylsilyl)etansunfonamid **62c** tạo trạng thái trung gian với nguồn oxi của iodosylbenzen ($\text{PhI}=\text{O}$) trong phản ứng của anken **63** tạo aziridin **64** qua một bước [22].



63: R¹, R², R³ = Ph, H, H; H, Me, CO₂Me; Ph, H, CO₂Me; H, H, CO₂Me; Me, Me, CO₂Me; xiclohexen, norbornen, 1,2-dihidronaphtalen
62a: R=4-MeC₆H₄; **62b:** 4-MeOC₆H₄; **62c:** Me₃SiCH₂CH₂(Ses)

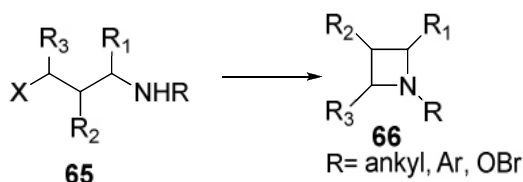
Sơ đồ 1.18

1.2. Các phương pháp tổng hợp azetidin

Hợp chất dị vòng aza bốn cạnh là lớp chất có hoạt tính sinh học quan trọng ứng dụng trong lĩnh vực hóa dược. Mặt khác, do azetidin có sức căng lớn nên dễ dàng tham gia các phản ứng với nhiều tác nhân khác nhau nên các chất này còn là synthon quan trọng trong tổng hợp hữu cơ.

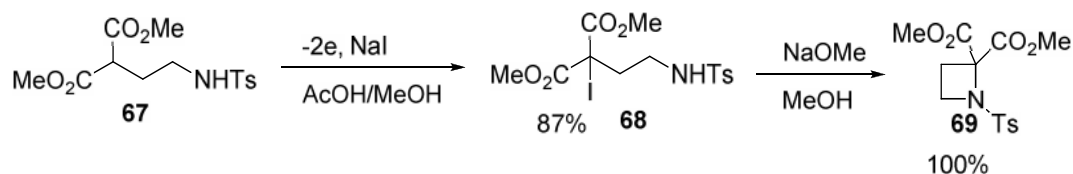
1.2.1. Vòng hóa hợp chất amin có tính nucleophin

Phản ứng vòng hóa γ -halogen imin **65** dưới tác dụng của bazơ mạnh dễ dàng tạo ra sản phẩm azetidin (sơ đồ 1.19).



Sơ đồ 1.19

Iotomalonat **68** được hình thành từ phản ứng oxi hóa hợp chất **67** tại anot, được vòng hóa khi phản ứng với NaOMe tạo azetidin **69** với hiệu suất cao (sơ đồ 1.20)[24].



Sơ đồ 1.20

Anilin **70** phản ứng với 1,3-diclopropan đã được thực hiện trong lò vi sóng (80-100 W) tạo thành *N*-Ph-azetidin **72** với hiệu suất 54% (sơ đồ 1.21) [23(a)].