

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

TRẦN PHƯƠNG ANH

**TỔNG HỢP, CẤU TRÚC VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC
CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT DỊ VÒNG
CHỨA NITƠ XUẤT PHÁT TỪ DẪN XUẤT
N-THỂ CỦA ANILIN**

Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số: 60 44 01 14

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

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

Thái Nguyên, năm 2017

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 06 năm 2017

Tác giả luận văn

Trần Phương Anh

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 6 năm 2017

Học viên

Trần Phương Anh

MỤC LỤC

	Trang
Trang bìa phụ	i
LỜI CAM ĐOAN	ii
LỜI CẢM ƠN	iii
MỤC LỤC	iv
DANH MỤC CÁC BẢNG, BIỂU	v
DANH MỤC CÁC HÌNH	vi
MỞ ĐẦU	1
Chương 1. TỔNG QUAN.....	4
1.1 SƠ LƯỢC VỀ QUINOLIN.....	4
1.1.1. Các phương pháp tổng hợp quinolin	5
1.1.2 Tính chất hóa học của quinolin [3],[13]	7
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 Tính chất hóa học của xeton α,β -không no [13]	10
1.2.3 Các phương pháp tổng hợp xeton α,β -không no [1],[13].....	14
1.3 MỘT SỐ HỢP CHẤT DỊ VÒNG CHỨA NITƠ	17
1.3.1 Pyrimidin	17
1.3.2 Benzodiazepin	22
1.3.3 Pirazolin.....	25
Chương 2. THỰC NGHIỆM.....	27
2.1 SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG	28
Các hợp chất được tổng hợp thông qua sơ đồ dưới đây:	28
2.2 TỔNG HỢP 4-HIĐROXI-6-METYLPIRANOQUINOLIN-2,5-ĐION (giai đoạn 1).....	29
2.3 TỔNG HỢP 3-AXETYL -4-HIĐROXI-N-METYLQUINOLIN-2-ON (giai đoạn 2) ..	29
2.4 TỔNG HỢP CÁC XETON α,β -KHÔNG NO (giai đoạn 3)	30
2.4.1 Tổng hợp 3-(4''-clophenyl)-1-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)prop-2-enon...	30

2.4.2 Tổng hợp 3-(4''-metylphenyl)-1-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl) prop-2-enon.....	31
2.4.3 Tổng hợp 3-phenyl-1-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl) prop-2-enon	31
2.4.4 Tổng hợp 3-(4''-hiđroxiphenyl)-1-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl) prop-2-enon.....	36
2.4.5 Tổng hợp 3-(4''-metoxiphenyl)-1-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl) prop-2-enon.....	32
2.4.6 Tổng hợp 3-(4''-bromphenyl)-1-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl) prop-2-enon	32
2.4.7 Tổng hợp 3-(3''-clophenyl)-1-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl) prop-2-enon.....	32
2.4.8 Tổng hợp 3-(3''-nitrophenyl)-1-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl) prop-2-enon.....	33
2.5 CHUYỂN HÓA XETON α,β -KHÔNG NO ĐƯỢC TỔNG HỢP TỪ 3-AXETYL-4-HIĐROXI-N-METYLQUINOLIN-2-ON THÀNH CÁC DẪN XUẤT PYRIMIDIN, BENZODIAZEPIN, PYRAZOLIN	33
2.5.1 Chuyển hóa xeton α,β -không no được tổng hợp từ 3-axetyl-4-hiđroxi-N-metylquinolin-2-on thành các dẫn xuất pyrimidin	33
2.5.2 Chuyển hóa xeton α,β -không no tổng hợp từ 3-axetyl-4-hiđroxi-N-metylquinolin-2-on thành một số dị vòng benzodiazepin	37
2,3-đihidro-1H-1,5-benzodiazepin (A5)	39
2.5.3 Chuyển hóa xeton α,β -không no được tổng hợp từ 3-axetyl -4-hiđroxi-N-metylquinolin-2-on thành dị vòng pyrazolin	40
2.6 XÁC ĐỊNH TÍNH CHẤT VẬT LÝ CỦA CÁC HỢP CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC	41
2.6.1 Sắc kí bản mỏng	41
2.6.2 Nhiệt độ nóng chảy	41
2.6.3 Phổ hồng ngoại (IR).....	41
2.6.4 Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)	41
2.6.5 Phổ khối lượng (MS)	41
2.7 THĂM DÒ HOẠT TÍNH SINH HỌC- HOẠT TÍNH KHÁNG VI SINH VẬT KIỂM ĐỊNH.....	41
Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	44
3.1 TỔNG HỢP CÁC CHẤT ĐẦU 3-AXETYL-4-HIĐROXI-N-METYLQUINOLIN-2-ON.	44
3.2 TỔNG HỢP CÁC XETON α,β -KHÔNG NO TỪ 3-AXETYL-4-HIĐROXI-N-METYLQUINOLIN-2-ON	44

3.3 CHUYỂN HÓA XETON α,β -KHÔNG NO THÀNH CÁC DẪN XUẤT DỊ VÒNG CHỨA NITƠ.....	49
3.3.1 Tổng hợp các hợp chất pyrimidin	49
3.3.2 Tổng hợp các hợp chất benzodiazepin	56
3.3.3 Tổng hợp các hợp chất Pirazolin.....	64
3.4 THỬ NGHIỆM HOẠT TÍNH SINH HỌC- HOẠT TÍNH KHÁNG VI SINH VẬT KIỂM ĐỊNH.....	66
KẾT LUẬN	67
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN VĂN	68
TÀI LIỆU THAM KHẢO	69
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG, BIỂU

Bảng 3.1: Dữ kiện vật lý của các xeton α,β - không no tổng hợp được từ 3-axetyl -4-hidroxi- <i>N</i> - metylquinolin-2-on	48
Bảng 3.2: Dữ liệu vật lý và phổ IR, phổ MS của các hợp chất pyrimidin tổng hợp được từ các xeton α,β - không no tương ứng	50
Bảng 3.3: Dữ kiện về phổ ^1H NMR (δ , ppm, <i>J</i> , Hz) của các 2-aminopyrimidin (dung môi DMSO- <i>d</i> ₆)	53
Bảng 3.4: Dữ kiện về phổ ^{13}C NMR (δ , ppm, <i>J</i> , Hz) của các pyrimidin (dung môi DMSO- <i>d</i> ₆)	55
Bảng 3.5: Số liệu về tổng hợp và phổ IR của các hợp chất benzodiazepin	57
Bảng 3.6: Dữ kiện phổ ^1H NMR của các benzodiazepin	58
Bảng 3.7: Dữ kiện phổ ^{13}C NMR của các benzodiazepin (δ : ppm, DMSO- <i>d</i> ₆).....	62
Bảng 3.8: Phổ ^1H NMR của (Z1), δ (ppm), <i>J</i> : Hz.....	65
Bảng 3.9: Phổ ^{13}C NMR của (Z1), δ (ppm), <i>J</i> : Hz.....	65
Bảng 3.10: Kết quả hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của các mẫu nghiên cứu ..	66

DANH MỤC CÁC HÌNH

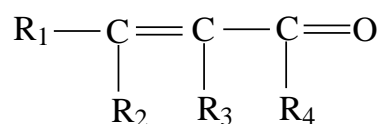
Hình 3.1: Phổ IR của hợp chất 2-amino-6-(4''-methylphenyl)-4-(4'-hiđroxi- <i>N</i> -metylquinolin-2'-on-3'-yl) pyrimidin (P2)	51
Hình 3.2: Phổ ¹ H NMR của hợp chất 2-amino-6-(4''-methylphenyl)-4-(4'-hiđroxi- <i>N</i> -metylquinolin-2'-on-3'-yl) pyrimidin (P2)	52
Hình 3.3: Phổ ¹³ C NMR của hợp chất P2	54
Hình 3.4: Phổ IR của hợp chất B1	57
Hình 3.5: Phổ ¹ H NMR của hợp chất B1	60
Hình 3.6: Phổ ¹³ C NMR của hợp chất B1	63
Hình 3.7: Một phần phổ HMBC của B1	63

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 mà trong phân tử của chúng có chứa nhóm vinyl xeton (-CO-CH=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, flavonoit, 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 [58].

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 đã tiến hành nghiên cứu trong hơn 10 năm qua. Các kết quả nghiên cứu thu được khá đầy đủ, phong phú và có hệ thống. Hầu hết các xeton α,β -không no đều có hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm. Một số trong đó có khả năng kháng các chủng loại khuẩn gây mụn xanh nên có hoạt tính chống viêm nhiễm. Đặc biệt hợp chất xeton α,β -không no đi từ 3-acetyl-4-hydroxi-N-phenyl quinolin-2-on với p-nitrobenzandehit có khả năng chống ung thư gan và phổi cả *in vitro* và *in vivo* với khả năng kìm hãm khối u lên tới 69%.

Trong các nghiên cứu gần đây [6],[7],[8],[9],[10],[15],[16],[17],[18],[20], 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 chuyên