

# NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ HỢP CHẤT DỊ VÒNG TỪ NHỮNG DẪN XUẤT KHÁC NHAU CỦA ANILIN

## TỔNG QUAN

Ngoài nước

Anilin là một vật liệu cơ bản không chỉ có ứng dụng lớn trong ngành công nghiệp phẩm nhuộm (thiazine) mà còn trong ngành công nghiệp hóa chất (polyurethane, polianiline...) và có tầm quan trọng trong ngành công nghiệp sản xuất thuốc (antipyrine, antifebirin, sulfadiazine...) Sulfadiazine là thuốc rất quan trọng ngay cả sau khi sự đời của penicillin đặc biệt dùng trong thú y. Sulfadiazine ra đời đánh dấu mốc quan trọng đó là làm giảm tỷ lệ viêm phổi từ 83100 trong năm 1930 xuống 44100 vào năm 1946. Ngoài ứng dụng trên thì aniline và các dẫn xuất của chúng tổng hợp ra nhiều hợp chất hữu cơ dị vòng có hoạt tính sinh học cao, có vai trò quan trọng cuộc sống và các ngành công nghiệp như quinolin, phenoxazin, v.v.

Các dẫn xuất của Anilin đều có chứa nhóm amin có khả năng phản ứng cao, đặc biệt là phản ứng ngưng tụ với các hợp chất có chứa nhóm cacbonyl. Một số phản ứng của anilin với hợp chất cacbonyl để tổng hợp một số hợp chất dị vòng đã được nghiên cứu từ lâu và đã được viết thành giáo trình để giảng dạy trong chương trình phổ thông, cũng như đại học và sau đại học như các phương pháp tổng hợp quinolin của Scaup, Doner-Miller, Combes v.v.

Do quinolin là bộ khung chính trong một số alcaloit có hoạt tính sinh học cao như Quinin (tách từ cây thanh hao làm thuốc chống sốt rét), Sopcain (làm thuốc gây mê), plasmoxin và acrikhin (đều làm thuốc chống sốt rét hiệu quả) v.v.

Do tính chất quan trọng như vậy nên trong suốt một thời gian dài cho tới ngày hôm nay, các nhà hoá học hữu cơ cả trong và ngoài nước luôn tìm tòi nghiên cứu để tổng hợp ra những dẫn xuất mới của chúng. Đã có vô số dẫn xuất mới của quinolin được tổng hợp, nhưng dẫn xuất tropolon của chúng thì còn rất mới mẻ và mới bắt đầu được một số nhà khoa học trên thế giới nghiên cứu cách đây chưa lâu.

Tropon và tropolon được các nhà hoá học hữu cơ biết đến từ thập kỉ 40 của thế kỉ 20. Nguyên nhân chính là do hệ tropolon là một trong những hệ chính trong một số hợp chất thiên nhiên, đa số những hợp chất đó thể hiện những hoạt tính sinh học quý giá [1] như: Thuốc kháng sinh [2], Chống ung thư [3], kháng khuẩn [4] v.v.

Kolsamin được sử dụng trong y học như thuốc chống mụn nhọt, chống các khối u. Ngoài ra Colchicin thể hiện hoạt tính chống khuẩn Mito [5]. Trong tài liệu [6] cho biết về tổng hợp các dẫn xuất của Colchicin có thể hiện các hoạt tính kháng khuẩn lao và chống các loại khuẩn gây mụn nhọt. Khoa học đã chứng minh được hoạt tính sinh học của o-alkyl tropolon và các hợp chất tương tự đang được sử dụng làm thành phần chất ức chế tế bào ung thư [7]. Hệ tropolon có hoạt tính sinh học tương tự các hợp chất hữu cơ có nhóm phát phát và có khả năng thay thế cho nhau trong những trường hợp cụ thể.

Một phát hiện mới trong quá trình tổng hợp tropolon là vào năm 1999 M. Mizanur Rahman [8] cùng các nhà khoa học Nhật Bản như Yoshihiro Mantano, Hitomi Suzuki đã dùng các hợp chất o-benzoquinon để phản ứng với hợp chất cơ Bitmut ở nhiệt độ khoảng -78o C để điều chế ra dẫn

xuất của tropolon với hiệu suất khoảng từ 5-10%. Tuy nhiên phản ứng ở điều kiện khắc nghiệt cùng với hiệu suất cực thấp như trên thì công trình trên chỉ có ý nghĩa về mặt khoa học, còn thực tế thì không thể đưa vào thử nghiệm sản xuất.

Những năm gần đây đã thấy xuất hiện nhiều hơn những công trình nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất tropolon của quinolin xuất hiện trên những tạp chí uy tín trên thế giới. Điều đó chứng tỏ đây là một trong những lĩnh vực đang được thế giới quan tâm.

Sau đây là một số công trình khoa học tiêu biểu

Banwell M. G. New Methods for the Synthesis of Troponoid Compounds. // Aust. J. Chem. 1991, Vol. 44. P. 1–36.

Banwell M. G., Corbett M., Mackay M. F., Richards S. L. cis-Dihydrocatechols as Precursors to Highly Oxygenated Troponoids: A Fully Regiocontrolled Synthesis of 3,4-Dimethoxy-tropolone. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1992. Vol. 11. P. 1329–1334.

Tomita K., Hoshino Y., Nakakita Y., Umezawa S., Miyaki T., Oki T., Kawaguchi H. J. BMY-28438 (3,7-dihydroxytropolone), a new antitumor antibiotic active against B16 melanoma. II. Taxonomy of producing organism. // Antibiot. 1989. Vol. 42. P. 317–321.

Saleh N. A., Peczynska-Czoch W., Mordarski M. and Pulverer G. New inhibitors for aminoglycoside-adenyltransferase. // Zbl. Bakt. Hyg. A. 1988. Vol. 270. P. 160–170.

Evans D. A., Hart D. J., Koelsch. P. M. A new approach to the synthesis of tropolones: syntheses of colchicine and -dolabrin. // J. Am. Chem. Soc. 1978, P. 4593-4594.

Guan J., Zhu X-K., Brossi A., Tachibana Y. Antitumor Agents. 192. Antitubulin effect and cytotoxicity of C(7)-oxygenated allocalchinoids. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1999. Vol. 64. P. 217-228.

Tsmburlin-thumin I., Crozet M. P., Barriere J.-C. Synthesis and biological evaluation of O-alkylated tropolones and related -ketohydroxy derivatives as ribonucleotide reductase inhibitors. // Eur. J. Med. Chem. 2001. Vol. 36. 6. P. 561-568.

M. Mizanur Rahman, Yoshihiro Mantano and Hitomi Suzuki. Reactions of triphenylbismuthonium 2-oxoalkylides with 1,2-dicarbonyl compounds. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 1533–1541.

V. N. Komissarov, Duong Nghia Bang, V. I. Minkin, S. M. Aldoshin, V. V. Tkachev and G.V. Shilov. Synthesis and structural characterization of novel -tropolone derivatives. Mendeleev Commun. 2003. Vol. 13, p. 219-221.

Minkin V. I., Komissarov V. N. and Sayapin Yu. A. Synthesis of -tropolone and fused heterocycles by acid-catalyzed and photoreactions of o-quinones with quinolines and benzimidazoles. Arkivok. 2006. vii. P. 439-451.

Anna M. Boguszevska-Chachulska, Mariusz Krawczyk, Anđelika Najda, Katarzyna Kopaska, Anna Stankiewicz-Drogo, Włodzimierz Zagórski-Ostojka and Maria Bretner. Searching for a new anti-HCV therapy: Synthesis and properties of tropolone derivatives. Biochemical and Biophysical Research Communications. V. 341, Iss. 2, 10 March 2006, P. 641-647

Maria Koufaki, Elissavet Theodorou, Xanthippi Alexi, Faidra Nikoloudaki and Michael N. Alexis. Synthesis of tropolone derivatives and evaluation of their in vitro neuroprotective activity. European Journal of Medicinal Chemistry. V. 45, Iss. 3, March 2010, P. 1107-1112

Anđelika Najda-Bernatowicz, Mariusz Krawczyk, Anna Stankiewicz-Drogo Maria Bretner and Anna M. Boguszevska-Chachulska. Studies on the anti-hepatitis C virus activity of newly

synthesized tropolone derivatives: Identification of NS3 helicase inhibitors that specifically inhibit subgenomic HCV replication. Bioorganic & Medicinal Chemistry. V. 18, Iss. 14, 15 July 2010, P. 5129-5136

Trong nước

Việc nghiên cứu tổng hợp các hợp chất dị vòng có hoạt tính sinh học được các nhà hoá học trong nước bắt đầu nghiên cứu từ lâu. Trong thời gian gần đây họ rất chú trọng nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của các hợp chất dị vòng chứa nitơ, đặc biệt là quinolin. Trong số đó có rất nhiều giáo sư có uy tín trong làng hoá học hữu cơ nước ta như GS.TSKH Nguyễn Minh Thảo, GS.TSKH Nguyễn Đình Triệu cùng các thầy cô thuộc khoa Hoá học của Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc Gia Hà Nội. Chính vì vậy tác giả mạnh dạn đề xuất nhiệm vụ khoa học trên tập trung vào việc tổng hợp một số dẫn xuất tropolon của quinolin đi từ một số dẫn xuất ban đầu của anilin.

Một số công trình nghiên cứu tiêu biểu trong lĩnh vực này:

1. Nguyễn Đình Triệu, Đoàn Duy Tiên. Tổng hợp và xác định cấu trúc một số fomazan chứa dị vòng quinolin. Tạp chí Hóa học (2000). 4, Tr. 35-38, Hà nội.
2. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Đông. Tổng hợp và chuyển hoá các hợp chất tương tự khacon có chứa vòng indol .X. Tổng hợp và chuyển hoá một số xeton , - không no có chứa vòng indol và quinolin. Tạp chí Hoá học (2001). T. 39, 2, tr.50-54.
3. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Tạ Văn Thạo. Tổng hợp và chuyển hoá các hợp chất tương tự khacon có chứa vòng indol. XVI. Tổng hợp một số xeton -  $\alpha, \beta$  - không no đi từ dẫn xuất của quinolon-2. Tạp chí hoá học, 2005, T.43, số 4, tr.424- 427
4. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Nguyễn Thị Phương Nhung, Nguyễn Thị Sen, Đào Thị Thảo. Nghiên cứu tổng hợp một số xeton  $\alpha, \beta$ -không no đi từ dẫn xuất của hidroquinon và resoxinol. Tạp chí Hóa học (2006), T.44, số 4, tr.440-444
5. Nguyễn Minh Thảo, Trần Anh Tuấn, 2006. Tổng hợp và chuyển hóa 3-axetyl-4-hidroxi-N-phenyl-quinolin-2-on. Tạp chí Khoa học ĐHQG Hà nội – KHTN và CN, Tập XXII, số 3A-PT, tr.169-173 (2006).

## MỤC TIÊU

Mục tiêu của đề tài là tổng hợp được một số dẫn xuất quinolin của tropolon từ một số dẫn xuất của anilin

## NỘI DUNG

Chuyên đề 1: (4 tháng)

- Nghiên cứu tài liệu và viết xong phần tổng quan của đề tài
- Thăm dò nghiên cứu tổng hợp các chất ban đầu

Chuyên đề 2: (3 tháng)

- Tổng hợp một số dẫn xuất quinolin từ các dẫn xuất anilin tương ứng.

Chuyên đề 3: (2 tháng)

- Thực hiện phản ứng nitro hóa, để tổng hợp một số dẫn xuất nitro quinolin

Chuyên đề 4: (3 tháng)

- Tổng hợp một số dẫn xuất quinolin của 5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon, phân tích xác định cấu trúc của sản phẩm

Chuyên đề 5: (3 tháng)

- Tổng hợp các dẫn xuất quinolin của 5,6,7-triclo-1,3-tropolon, phân tích xác định cấu trúc của sản phẩm

phẩm

Chuyên đề 6: (4 tháng)

Tổng hợp các dẫn xuất quinolin của 4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon, phân tích xác định cấu trúc của sản phẩm

- Tổng hợp kết quả, viết báo cáo tổng kết đề tài (1 tháng)
- Đề nghị nghiệm thu đề tài (1 tháng)
- Nghiệm thu đề tài

### **PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

- Các phương pháp thực hiện phản ứng hữu cơ thông dụng phù hợp với phòng thí nghiệm
- Các phương pháp tinh chế hoá chất thông dụng như, chiết, tách, phân lập, kết tinh lại, sắc kí bản mỏng, sắc kí cột v.v.
- Cấu trúc của các hợp chất được chứng minh bằng phương pháp đo điểm chảy và các phương pháp phổ hiện đại như phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ khối lượng (MS), v.v.

### **HIỆU QUẢ KTXH**

Giáo dục và đào tạo:

- Nâng cao năng lực nghiên cứu cho nhóm nghiên cứu đề tài.
- Phục vụ công tác đào tạo đại học và sau đại học tại ĐH Thái Nguyên
- Tăng cường hợp tác nghiên cứu khoa học của cán bộ Đại học Thái Nguyên với các cơ sở khác ở trong và ngoài nước.

Kinh tế - xã hội:

- Kết quả của đề tài góp phần nâng cao số lượng các hợp chất hữu cơ, dự đoán có thể có hoạt tính sinh học, làm tăng sự lựa chọn đối tượng trong việc nghiên cứu sản xuất các loại thuốc mới.

### **ĐƠN VỊ SỬ DỤNG**

- Nâng cao năng lực nghiên cứu cho nhóm nghiên cứu đề tài tại trường Đại học Khoa học - ĐHTN.
- Phục vụ công tác đào tạo đại học và sau đại học tại ĐH Thái Nguyên
- Các công ty dược phẩm