NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP, CHUYỂN HÓA VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÁC XETON A,B-KHÔNG NO XUẤT PHÁT TỪ CÁC DẪN XUẤT AXETYL CUMARIN

TỔNG QUAN

Ngoài nước (phân tích, đánh giá tình hình nghiên cứu thuộc lĩnh vực của đề tài trên thế giới, liệt kê danh mục các công trình nghiên cứu, tài liệu có liên quan đến đề tài được trích dẫn khi đánh giá tổng quan)

Các xeton a,b-không no là một lớp chất hữu cơ phong phú mà trong phân tử của chúng có chứa nhóm vinyl xeton (-CO-CH=CH-). Công thức tổng quát chung của các xeton a,b - không no là:

Các xeton a,b-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, ... mà các hợp chất này cũng là các hợp chất có hoạt tính sinh học đáng chú ý.

Hoạt tính sinh học đa dạng của các xeton a,b-không no, đặc biệt các hợp chất có chứa nhân dị vòng, như kháng khuẩn, chống nấm, ... đã được đề cập trong một số công trình nghiên cứu [1,2]. Tác dụng kháng khuẩn rất rộng đặc biệt là các trực khuẩn gram (-): Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus indol, Citrobacter, Salmonella, ... và cả cầu khuẩn gram (+) như Staphylococus aureus. Tác dụng kháng khuẩn của các xeton a,b-không no được cho là sự ức chế sao chép ADN của vi khuẩn nhưng không ảnh hưởng đến sự sao chép ADN của người sử dụng [1,2].

Những nghiên cứu gần đây còn đề cập đến tác dụng chống lao, chống chống HIV và đặc biệt là tác dụng chống ung thư...của các xeton a,b-không no và các dẫn xuất của nó. Theo nghiên cứu của Nakamura Y và các cộng sự [2] thấy rằng một số xeton a,b-không no có sự hoạt hoá pha II đối với enzym trao đổi chất và nhóm chức có hoạt tính trong phân tử chất chính là nhóm cacbonyl a,b-không no [2].

Gần đây, 2009 người ta phát hiện thấy một số xeton a,b-không no chứa nhân dị vòng còn có tác dụng gây sự tự chết của tế bào ung thư [3].

Mặt khác các xeton a,b-không no còn là chất trung gian để tổng hợp các hợp chất hữu cơ khác nhau như pirazolin, flavonoit, pirimidin, benzodiazepin, ... mà các hợp chất này cũng là các hợp chất có hoạt tính sinh học 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 của 2-pirazolin. Các hợp chất 2-pirazolin đã 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 [4] 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...

Cumarin được sử dụng trong nghành công nghiệp dược phẩm là một tiền chất để tổng hợp một số dược phẩm như thuốc kháng đông ddicumarol (thuốc kháng đông tự nhiên của một số loài nấm) hay wafarin thong qua tổng hợp 4-hiđroxicumarin [9].

cumarin

Sau đây là một số công trình khoa học tiêu biểu

T.H Brainer, "Ger.offen. DE 4302375 (1986) ; C.A. vol.105, N03, 340657.
Abdel Wahab SI, Abdul AB, Alzubairi AS, Mohamed Elhassan M, Mohan S. (2009). In vitro ultramorphological assessment of apoptosis induced . J. Biomed. Biotechnol. (2009) 769568.

Nakamura Y., Yoshida C, Murakami A, Ohigashi H, Osawa T, Uchida K. Zerumbone, (2004), A tropical ginger sesquiterpene, activates phase II drug metabolizing enzymes. FEBS Lett. , 572(1-3): 245-50.

B. Sooryanarayana Rao, P.M. Akberari, B. Shivarama Holla and B.K. Sarajini, J. of Pharmacology and Toxicology 3(2) : 102-110, (2008).
Chuan-Ji Yu and Chen-Jiang Liu, Connjugate Addition of Indoles to a,b-Unsaturated Ketones Using a Bronsted Acid Ionic Liquid as an Efficient Catalyst, Moleculer, 14(9), p. 3222-3228, (2009).
Gupta R., Gupta N., and Jain A., Improved synthesis of chalcones and pyrazolines under ultrasonic irradiation, Indian Journal of Chemistry, Vol.49B, p.351-355, (2010).
Prasad Y. R., Lakshmana R. A., Murali L., Pravi K., Synthesis and antideppressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2''-hydroxynaphtalen-1''-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines, Biorg. Med. Chem. Lett. 15, p. 5030-5934 (2005).
Prakash O., and et al, Study of the reaction of chacone analogs of dehydroacetic acid and o-aminothiophenol : synthesis and structure of 1,5-benzothiazepines and 1,4-benzothiazepines, Tetrahedron, 61, p.6642-6651, (2005).
Bye A., King H. K., The biosynthesis of 4-hydroxycoumarin and dicoumarol by Aspergillus fumigatus Fresenius, Biochemical Journal 117, p.237-245, (1970).

- Trong nước: (phân tích, đánh giá tình hình nghiên cứu thuộc lĩnh vực của đề tài ở Việt Nam, liệt kê danh mục các công trình nghiên cứu, tài liệu có liên quan đến đề tài được trích dẫn khi đánh giá tổng quan)

Trong lĩnh vực các xeton a,b- 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 gần 10 năm qua. Các kết quả nghiên cứu thu được khá đầy đủ, phong phú và có hệ thống. Hầu hết các xeton a,b-không no đều có hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm. Một số trong đó có khả năng kháng các chủng loại khuẩn gây mủ xanh nên có hoạt tính chống viêm nhiễm. Đặc biệt hợp chất xeton a,b-không no đi từ 3-axetyl-4-hiđroxi-N-phenyl quinolin-2-on với p-nitrobenzanđehit 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, ngoài việc tổng hợp và nghiên cứu các xeton a,b-không no, [1-7] nhóm các nhà khoa học ở Khoa Hóa học – Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội còn chuyển hoá chúng thành các hợp chất dị vòng khác như hợp chất chứa vòng 2-pirazolin, benzođiazepin, pirimiđin, từ các kết quả thu được chúng tôi thấy rằng, việc tổng hợp các chất chứa dị vòng pirazolin, benzođiazepin, pirimiđin từ xeton a,b-không no không quá khó khăn. Các sản phẩm tổng hợp được có khả năng chống oxi hoá cao và đặc biệt có khả năng phát huỳnh quang cho ánh sáng màu xanh, bên cạnh đó các hợp chất tổng hợp được có hoạt tính sinh học đáng chú ý. Chính vì vậy tác giả mạnh dạn đề xuất nhiệm vụ khoa học trên tập trung vào việc tổng hợp một số dãy xeton a,b-không no xuất phát từ các dẫn xuất axetylcumarin, đồng thời chuyển hóa một số xeton a,b-không no thành các chất chứa dị vòng pirazolin, benzođiazepin, pirimiđin…

MỤC TIÊU

Mục tiêu của đề tài là tổng hợp được một số dãy xeton a,b-không no xuất phát từ các dẫn xuất axetylcumarin, từ đó chuyển hóa chúng thành một số hợp chất dị vòng pirazolin, flavonoit, pirimidin, benzodiazepin.

NỘI DUNG

Chuyên đề 1:

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

Chuyên đề 2:

- Thực hiện phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmit tổng hợp các xeton a,b-không no xuất phát từ các axetylcumarin ở trên.

Chuyên đề 3:

- Tổng hợp một số hợp chất pirazolin, pirimiđin, benzođiazepin xuất phát từ các xeton a,b-không no tổng hợp được, phân tích xác định cấu trúc của sản phẩm
- Tổng hợp kết quả, viết báo cáo tổng kết đề tài
- 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 hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ khối lượng (MS).

HIỆU QUẢ KTXH

1. 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.

2. 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

Đại học Sư phạm - Đại học Thái Nguyên