

TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT PYROLIZIN MỚI

Đến Tòa soạn 8-5-2006

PHẠM KHÁNH PHONG LAN

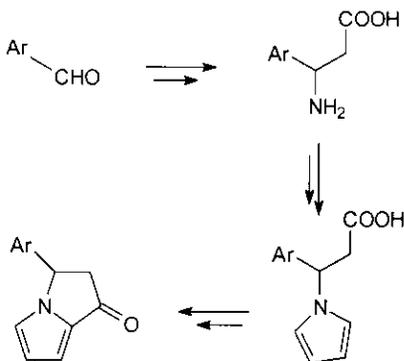
Bộ môn Hóa Hữu cơ, Khoa Dược, Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

SUMMARY

For the acces to new pyrrolizines derivatives with potential biological interest, we implemented the Clauson-Kaas reaction using dimethoxytetrahydrofuran reagent on the 3-amino-3-arylpropanoic acids derivatives obtained during our work to give the pyrrolic compounds which were transformed into pyrrolizine derivatives by intramolecular cyclization.

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Với mục tiêu tổng hợp các dị vòng mới làm tiền đề cho việc đánh giá hoạt tính sinh học, chúng tôi quan tâm đến cấu trúc dị vòng pyrolizin với thí dụ điển hình là Mitomycin, một kháng sinh kháng ung thư đang được sử dụng. Đi theo hướng tổng hợp các dẫn chất vòng pyrolizin hướng kháng ung thư, chúng tôi tiến hành thay thế nhóm amin của các nguyên liệu axit 3-amino-3-arylpropanoic bằng nhân pyrol theo phản ứng Clauson Kaas và tiến hành phản ứng đóng vòng nội phân tử theo Friedel-Crafts tạo các dẫn chất pyrolizin mới (sơ đồ 1).



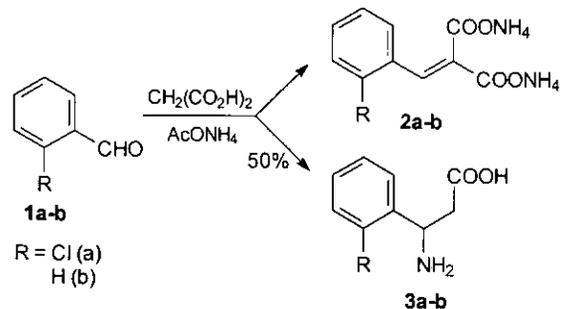
Sơ đồ 1

II - THỰC NGHIỆM

1. Tổng hợp

a) Tổng hợp nguyên liệu axit 3-amino-3-arylpropanoic [1]

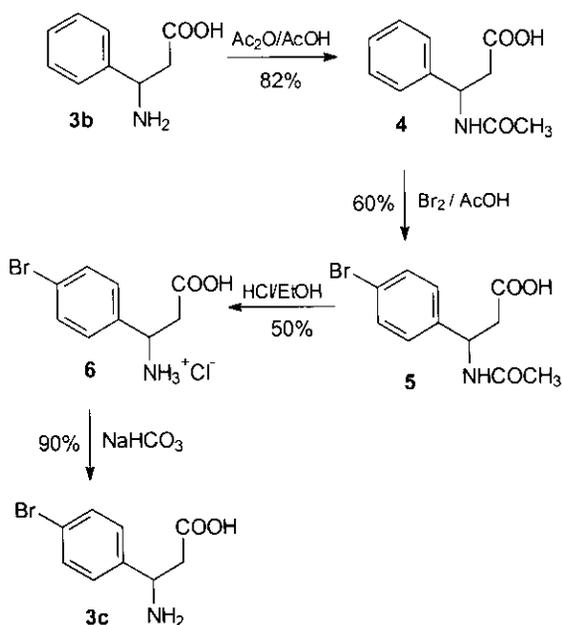
Đi từ 2-clorobenzandehit **1a** và benzandehit **1b**, chúng tôi tiến hành phản ứng Rodionov-Johnson [2] sử dụng các tác nhân axit malonic và amoni axetat đun hồi lưu trong etanol. Sau khi tách riêng các muối phenyliden **2a-b** tan, chúng tôi thu được axit 3-amino-3-(2-clorophenyl)propanoic **3a** và axit 3-amino-3-phenyl)propanoic **3b** với hiệu suất không vượt quá 50% (sơ đồ 2).



Sơ đồ 2

Do không có được nguyên liệu 4-bromobenzandehit, để thu được dẫn xuất thế brom trên

brom trên nhân phenyl, chúng tôi tiến hành phản ứng brom hóa trên axit 3-amino-3-phenylpropanoic **3b** với nhóm chức amin đã được bảo vệ dưới dạng axetamid **4** bằng tác nhân anhidrit axetic trong axit axetic. Tác nhân brom hóa là brom trong axit axetic băng ở nhiệt độ phòng. Sản phẩm thu được là dẫn chất thế monobrom **5** chọn lọc ở vị trí para với hiệu suất 60%. Nhóm axetamid bảo vệ được thủy giải dưới tác dụng của axit hydrocloric đun hồi lưu trong etanol để cho ra muối amoni **6**, muối này được kiểm hóa bằng NaHCO_3 và dẫn chất axit 3-amino-3-(4-bromophenyl) **6** dạng amin tự do **3c** được chiết với clorofoc để sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo (sơ đồ 3)



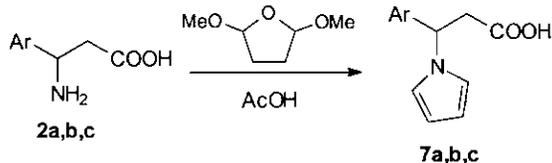
Sơ đồ 3

b) Tổng hợp các dẫn chất pyrol từ các axit 3-amino-3-arylpropanoic

Theo Clauson-Kaas [3, 4], việc sử dụng tác nhân 2,5-dimetoxytetrahydrofuran trên axit β -aminopropanoic hay axit γ -aminobutanoic đun hồi lưu trong axit axetic sẽ cho phép thay thế nhóm amin của axit bằng dị vòng pyrol.

Chúng tôi đã lần lượt tiến hành phản ứng này trên ba dẫn chất axit 3-amino-3-(2-clorophenyl)propanoic **3a**, axit 3-amino-3-phenylpropanoic **3b** và axit 3-amino-3-(4-bromophenyl)propanoic **3c**.

Sau 1 giờ, sản phẩm pyrol **7a,b,c** được tạo thành với hiệu suất lần lượt là 74% (**a**), 70% (**b**) và 77% (**c**) (sơ đồ 4).



Sơ đồ 4

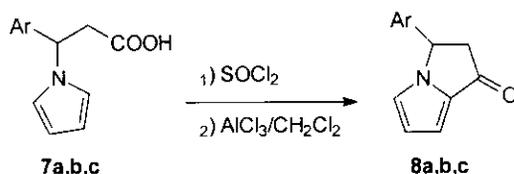
	Ar	Hiệu suất
a		74%
b		70%
c		77%

c) Đóng vòng nội phân tử tạo các dẫn xuất pyrolizin

Các dẫn chất pyrol **7a,b,c** được đóng vòng nội phân tử theo Friedel-Crafts qua hai giai đoạn:

- Hoạt hóa nhóm $-\text{COOH}$ dưới dạng acyl clorit với tác dụng của thionyl clorit

- Đóng vòng trên vị trí α của nhân pyrol dưới tác dụng của nhôm clorit khan trong diclorometan. Các sản phẩm pyrolizin **8a,b,c** được tạo thành với hiệu suất lần lượt là 60% (**a**), 65% (**b**) và 50% (**c**) (sơ đồ 5).



Sơ đồ 5

	Ar	Hiệu suất
a		60%
b		65%
c		50%

2. Xác định cấu trúc

- Các chất tổng hợp được xác định nhiệt độ nóng chảy bằng băng KOFLER và kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng trên bản mỏng Silicagel của Merck (Polygram SIL G/UV254, 0,25 mm) với một số hệ dung môi:

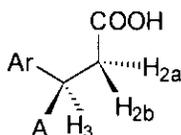
n-hexan : CHCl₃ : AcOH (2:6:1)

n-hexan : AcOH (3:1)

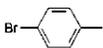
Benzen : EtOAc (3:1)

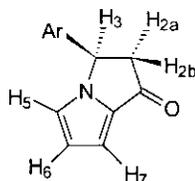
- Tiến hành phân tích phổ hồng ngoại trên máy GENESIS FTIR. Ghi nhận các dải hấp thụ đặc trưng của các dẫn xuất: dải OH và NH₂ ở 3400 - 2800 cm⁻¹; dải NH ở 3300 cm⁻¹; dải CO ở 1630 - 1700 cm⁻¹.

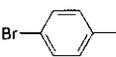
- Tiến hành phân tích phổ ¹H-NMR bằng máy JEOL JNM-LA 400 MHz, với mẫu pha trong DMSO-d₆, chuẩn nội tetrametylsilan (TMS), cho kết quả phù hợp với cấu trúc.



Số	Ar	A	H _{phenyl}	H-3	H-2a	H-2b	Proton khác
3a		NH ₂	7,6 (4H, m)	4,20 (1H, dd) J _{H13-H12a} = 9 Hz, J _{H13-H12b} = 6 Hz	2,26 (1H, dd) J _{H12a-H13} = 9 Hz, J _{H12a-H12b} = 16 Hz	2,20 (1H, dd) J _{H12b-H13} = 6 Hz, J _{H12b-H12a} = 16 Hz	12,5 (1H, 1, COOH) 4,1 (2H, 1, NH ₂)
3b		NH ₂	7,3 (5H, m)	4,30 (1H, dd) J _{H13-H12a} = 9 Hz, J _{H13-H12b} = 6 Hz	2,36 (1H, dd) J _{H12a-H13} = 9 Hz, J _{H12a-H12b} = 16 Hz	2,28 (1H, dd) J _{H12b-H13} = 6 Hz, J _{H12b-H12a} = 16 Hz	12,5 (1H, 1, COOH) 4,2 (2H, 1, NH ₂)
4		NHCOCH ₃	7,3 (5H, m)	5,18 (1H, m)	2,66 (1H, dd) J _{H12a-H13} = 8 Hz, J _{H12a-H12b} = 19 Hz	2,49 (1H, dd) J _{H12b-H13} = 3 Hz, J _{H12b-H12a} = 19 Hz	12,5 (1H, 1, COOH) 8,37(1H, d, J _{NH1-H13} = 8Hz, NH) 1,82 (3H, s, CH ₃)
5		NHCOCH ₃	7,51 (2H, m) 7,29 (2H, m)	5,12 (1H, m)	2,66 (2H, m, H _{2a} và H _{2b})		12,5 (1H, 1, OH) 8,39 (1H, d, NH) 1,82 (3H, s, CH ₃)
6		NH ₃ ⁺ Cl ⁻	7,37 (2H, m) 7,05 (2H, m)	5,18 (1H, m)	3,28 (1H, dd, H _{2a}) 3,02 (1H, dd, H _{2b})		11,0 (1H, 1, OH) 7,52 (3H, s, NH ₃ ⁺)
7a			7,3 (m, 4H)	5,58 (1H, t) J _{H13-H12} = 9Hz	3,20 (2H, t) J _{H12-H13} = 9Hz		12,30 (1H, 1, OH) 6,88 (2H, t, J = 2 Hz, H _{pyrrol}) 5,98 (2H, t, J = 2 Hz H _{pyrrol})

Số	Ar	A	H _{phenyl}	H-3	H-2a	H-2b	Proton khác
7b			7,3 (m, 5H)	5,58 (1H, t) J _{H3-H2} = 8Hz	3,20 (2H, t) J _{H2-H3} = 8Hz		6,91 (2H, t, J = 2 Hz, H _{pyrrol}) 5,97 (2H, t, J = 2 Hz, H _{pyrrol})
7c			7,48 (2H, m) 7,26 (2H, m)	5,63 (1H, t) J _{H3-H2} = 8Hz	3,24 (2H, t) J _{H2-H3} = 8Hz		12,40 (1H, l, OH) 6,96 (2H, t, J = 2 Hz, H _{pyrrol}) 5,99 (2H, t, J = 2 Hz, H _{pyrrol})



Số	Ar	H _{aryl}	H _{pyrrol}	H-3	H-2a	H-2b
8a		7,5 (4H, m)	7,16 (1H, dd, H-5) J _{H5-H6} = 2Hz, J _{H5-H7} = 1Hz 6,72 (1H, dd, H-7) J _{H7-H6} = 4Hz, J _{H7-H5} = 1Hz 6,56 (1H, dd, H-6) J _{H6-H7} = 4Hz, J _{H6-H5} = 2Hz	6,04 (1H, dd) J _{H3-H2a} = 8Hz, J _{H3-H2b} = 3Hz	3,65 (1H, dd) J _{H2a-H3} = 8Hz, J _{H2a-H2b} = 18Hz	2,73 (1H, dd) J _{H2b-H3} = 3Hz, J _{H2b-H2a} = 18Hz
8b		7,2 (3H, m), 7,1 (2H, m)	7,04 (1H, dd, H-5) J _{H5-H6} = 2Hz, J _{H5-H7} = 1Hz 6,68 (1H, dd, H-7) J _{H7-H6} = 4Hz, J _{H7-H5} = 1Hz 6,51 (1H, dd, H-6) J _{H6-H7} = 4Hz, J _{H6-H5} = 2Hz	5,73 (1H, dd) J _{H3-H2a} = 9Hz, J _{H3-H2b} = 3Hz	3,60 (1H, dd) J _{H2a-H3} = 9Hz, J _{H2a-H2b} = 18Hz	2,80 (1H, dd) J _{H2b-H3} = 3Hz, J _{H2b-H2a} = 18Hz
8c		7,40 (2H, m) 7,24 (2H, m)	7,10 (1H, dd, H-5) J _{H5-H6} = 2Hz, J _{H5-H7} = 1Hz 6,70 (1H, dd, H-7) J _{H7-H6} = 3Hz, J _{H7-H5} = 1Hz 6,54 (1H, dd, H-6) J _{H6-H7} = 3Hz, J _{H6-H5} = 2Hz	5,78 (1H, dd) J _{H3-H2a} = 8Hz, J _{H3-H2b} = 3Hz	3,60 (1H, dd) J _{H2a-H3} = 8Hz, J _{H2a-H2b} = 18Hz	2,83 (1H, dd) J _{H2b-H3} = 3Hz, J _{H2b-H2a} = 18Hz

III - KẾT LUẬN

Các nghiên cứu trên đã mở ra một hướng mới trong tổng hợp nhân pyrolizin hướng có hoạt tính sinh học. Trong tương lai, chúng tôi sẽ tiến hành tổng hợp với các nhân aryl khác ngoài phenyl, o-clorophenyl và p-bromophenyl, cũng như tiến hành tổng hợp các sản phẩm thể trên nhân pyrolizin nhằm làm phong phú thêm cho họ hợp chất này. Các sản phẩm sẽ được đánh giá khả năng chống ung thư cũng như một vài hoạt tính sinh học khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Khánh Phong Lan, Đỗ Thị Thúy, Lê

Phương Uyên, Phạm Thị Trang. Tạp chí Hóa học, T. 42 (3), P. 337 - 339 (2004).

2. T. B. Johnson, J. E. Livak. J. Am. Chem. Soc., II, 58, P. 299 - 303 (1936).
3. N. Clauson-Kaas, Z. Tyle. Acta. Chem. Scand., 6, P. 667 - 670 (1952).
4. N. Elming, N. Clauson-Kaas. Acta. Chem. Scand., 6, P. 867 - 874 (1952).
5. O. N. Tembo, P. Dallemagne, S. Rault, M. Robba. Heterocycles, 9, P. 2129 - 2137 (1993).
6. P. Sonnet. Doctorat de l'Université de Caen, Spécialité Pharmacie (1998).