

NGHIÊN CỨU CHUYỂN HÓA 3-OXOMINOVIN THÀNH ANCALOIT MINOVIN

Đến Tòa soạn 22-6-2007

PHAN ĐÌNH CHÂU

Bộ môn Công nghệ Hóa dược-HCBTV, Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

SUMMARY

Minovine (1), an alkaloid of Vinca minor, was prepared by transformation of 3-oxominovine (3) in three steps: The first the compound 3 was reacted with P_2O_5 into 3-thioxo-minovine (4), methylation of that gave the salt 5 and in the end this product was reduced with $NaBH_4$ to form minovine (1).

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Racemic minovin (1) là ancaloit của cây *Vinca minor*, lần đầu tiên được I. Mokry và cộng sự [1, 2] phân lập ra cùng với racemic vincadifformin (2). Minovin có dạng bột trắng, vô định hình, điểm chảy 79 - 80°C, công thức nguyên $C_{22}H_{28}N_2O_2$.

Cũng như các ancaloit khác thuộc nhân aspidosperma. Minovin được sử dụng để biến đổi thành những hợp chất có hoạt tính sinh học thuộc khung quebrachamin sử dụng trong y dược. Với ứng dụng như thế nên ancaloit minovin được nhiều nhà hóa học quan tâm và nhiều công trình tổng hợp toàn phần về hợp chất này cũng được công bố [3, 4].

Trong công trình này chúng tôi trình bày phương pháp điều chế minovin (1) bằng cách chuyển hóa hợp chất mà chúng tôi tổng hợp ra trong một số công bố trước đây là 3-oxo-minovin (3) [5, 6].

II - THỰC NGHIỆM

- Để theo dõi phản ứng và thử độ tinh khiết của các hợp chất điều chế được chúng tôi dùng sắc ký bản mỏng loại Kieselgel 60 F_{254} trên đế

nhôm của Merck, hiện màu bằng dung dịch Ceri-II-sunfat.

- Phân lập sản phẩm được tiến hành trên sắc ký tấm loại Kieselgel 60 $F_{254} + 366$ rộng 20 x 20, dày 1,5 mm.

- Phổ hồng ngoại (IR) các chất tổng hợp ra được đo trên máy Spectromom 2000.

- Phổ 1H -NMR đo trên máy VARIAN XL-100A

- Phổ khối (MS) đo trên máy JEOL-01-SG-2 (70 eV).

1-Metyl-16-(metoxi-cacbonyl)-3-thioxo-2,16-dedihidro-aspidosper-midin (3-thioxominovin (4))

Trong luồng khí argon, trong bình cầu có sinh hàn hồi lưu trên có ống ngăn ẩm $CaCl_2$, hòa tan 150 mg (0,4 mmol) 3-oxominovin (3) trong 10 ml hỗn hợp benzen-tetrahydrofuran khan 1:1, cho vào đó 150 g (0,68 mmol) P_2S_5 , đun hồi lưu 6 giờ, lọc loại chất rắn. Dịch lọc được cất dưới áp suất giảm để loại dung môi, cặn còn lại đưa lên sắc ký tấm để phân lập (hệ dung môi benzen-hexan-metanol 10:10:0,5, $R_f = 0,65$).

Thu được 133 mg (85,56%) dầu màu vàng, để lạnh thì đóng rắn lại hợp chất 4.

IR (KBr), $\nu_{\max}$: 3100, 2930 cm^{-1} (C-H), 1690 cm^{-1} (C=O este liên hợp), 1600 cm^{-1} (C=C), 1472 cm^{-1} (N-C=S).

MS (m/z, %): 382 (37); 349 (40); 267 (13); 252 (39); 241 (100); 209 (50); 182 (16); 181 (20); 168 (20); 154 (15).

1-Metyl-16-(metoxi-cacbonyl)-2,16-dedihidro-aspidospermidin (minovin (1))

Trong luồng khí argon, trong bình cầu có mắc sinh hàn ngược và ống ngăn ẩm có chứa CaCl_2 , hòa tan 120 mg (0,3 mmol) 3-thioxominovin (4) trong 20 ml THF, cho vào đó 10 ml metyl iodua khuấy nhẹ qua 1 ngày đêm ở nhiệt độ phòng. Hôm sau đem cất loại dung môi và metyl iodua ở dưới áp suất giảm. Còn lại hòa tan vào 15 ml metanol sau đó ở nhiệt độ phòng vừa khuấy vừa cho 130 mg (0,31 mol) natri borohidrua vào hỗn hợp nêu trên. Sau khi cho xong, tiếp tục khuấy thêm 1 giờ nữa. Tiếp sau đó dùng dung dịch HCl 3 M để đưa pH về 7, khuấy 30 phút, sau đó dùng diclometan chiết hỗn hợp 3 lần (30, 20, 20 ml). Gộp dịch chiết diclometan lại, làm khan bằng Na_2SO_4 . Lọc loại chất làm khan, bốc hơi loại dung môi dưới áp suất giảm. Còn lại đưa lên sắc khí tẩm để phân lập lấy minovin (1) (hệ dung môi benzen-hexan-metanol 10: 10: 0,5) $R_f = 0,78$.

Thu được 66 mg (62,25%) dầu màu vàng nhạt hợp chất 1.

IR (film), $\nu_{\max}$: 3100, 2930 cm^{-1} (C-H), 1680 cm^{-1} (C=O este liên hợp), 1600 cm^{-1} (C=C).

MS (m/z, %): 352 (20); 327 (7); 241 (8); 228 (10); 168 (30); 124 (100); 110 (17); 41 (13).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ : 0,68 - 1,1 (5H, m, C18- H_3 + C19- H_2); 1,2 - 2,5 (6H, m, C6- H_2 + C14- H_2); 2,05 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 16$ Hz; C17- H_A); 2,70 (1H, dd, $J_{\text{longrange}} = 2,0$ Hz, C17- H_B); 3,75 (3H, s, COOCH_3); 4,2 (2H, m, C3- H_B + C5- H_B); 6,8 - 7,4 (4H, m, aromatic-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7,15 (C18); 23,52 (C14); 25,80 (C17); 29,54 (C19); 32,85 (C15); 36,41 (N- CH_3); 38,21 (C20); 44,36 (C6); 50,56 (C5); 50,86 (COOCH_3); 51,82 (C3); 55,65 (C7); 71,68 (C21); 92,53 (C16); 109,65 (C12); 120,49 (C10); 121,05 (C9); 127,48 (C11); 137,53 (C8); 143,75 (C13);

166,78 (C2); 169,18 (COOCH_3) ppm.

III - PHƯƠNG PHÁP, KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

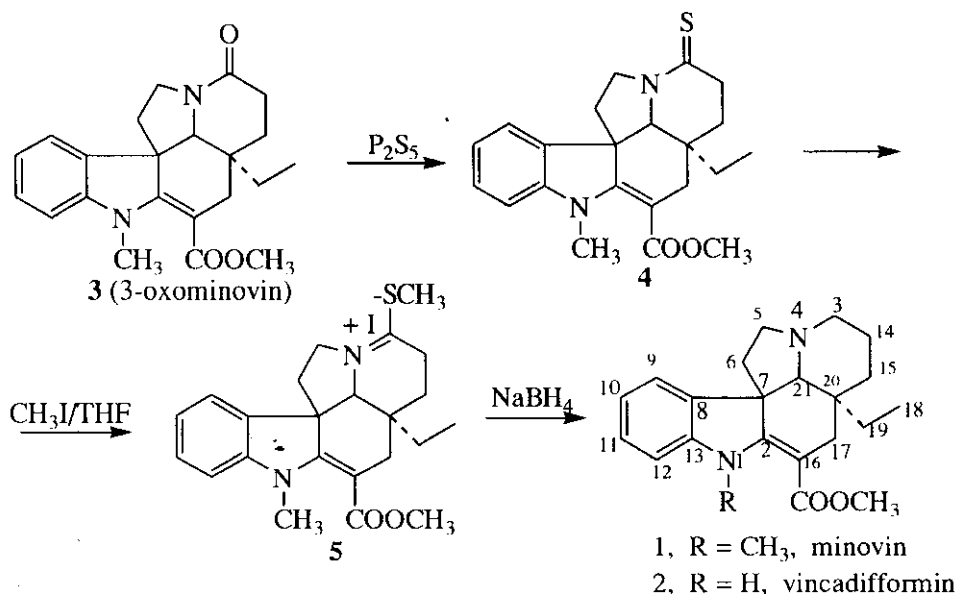
Nhìn vào cấu trúc phân tử 3-oxo-minovin (3) và phân tử ancaloit minovin (1) thì thấy hai phân tử chỉ khác nhau ở vị trí thứ 3, là trong phân tử 3-oxo-minovin tại vị trí này là nhóm C=O, còn trong phân tử minovin là nhóm CH_2 , như vậy cần phải tiến hành chuyển hóa bằng cách khử hoá để chuyển nhóm C=O amit thành nhóm CH_2 mà không gây ảnh hưởng đến độ nhạy cảm của các nhóm khác trong phân tử.

Vấn đề chủ yếu của việc chuyển hóa này là thực hiện việc khử hóa chọn lọc để làm sao chuyển hóa được nhóm C=O lactam trong phân tử ở vòng D thành amin mà các nhóm chức khác như C=C, COOCH_3 không bị phá hủy. Với yêu cầu này không thể dùng LiAlH_4 , hay H_2 /xúc tác hoặc Raney-Niken để khử, vì vậy để tiến hành được việc này chúng tôi lựa chọn một phương pháp khử gián tiếp tương đối đặc hiệu và sử dụng chất khử êm dịu là NaBH_4 thông qua hợp chất thioxo của chúng. Trước hết chúng tôi cho 3-oxo-minovin (3) tác dụng với photphopentaxen (P₂S₅) trong hỗn hợp dung môi benzen-THF khan 1:1 để được 3-thioxo-minovin (4). Sự tạo thành thiolactam 4 được khẳng định qua các loại phổ; Trong phổ khối với việc xuất hiện đỉnh phân tử ở 382, trong phổ IR đỉnh 1650 cm^{-1} đặc trưng của C=O amit biến mất thay vào đó sự xuất hiện đỉnh hấp phụ ở 1472 cm^{-1} , đặc trưng cho liên kết N-C=S. Tiếp theo là cho 3-thioxo-minovin (4) tác dụng metyl iodua trong dung môi THF ở 25 - 30°C để tạo ra muối imino 5, sau đó muối này được khử hóa với natri borohidrua trong metanol cũng ở nhiệt độ phòng để cho minovin (1).

Việc tạo thành của minovin cũng được khẳng định qua các số liệu thu được từ các loại phổ. Trên phổ IR thấy sự biến mất của dao động ở 1472 cm^{-1} có trong hợp chất 3-thioxominovin (3), điều đó chứng tỏ nhóm C=S lactam đã không còn, thay vào đó trong phổ khối (MS) thay vì đỉnh phân tử 382 của hợp chất trung gian 3-thioxominovin thì sau lúc khử hóa thu được hợp chất có đỉnh phân tử là 352 đúng bằng phân

tử lượng của minovin, cũng như sự xuất hiện của các proton ở vị trí C3-Ha, C3-Hb trong phổ ^1H -

NMR, cũng như giá trị pic ở C3 trong phổ ^{13}C -NMR.



IV - KẾT LUẬN

- Đã chuyển hóa được 3-oxominovin thành ancaloit minovin.

- Cấu trúc của minovin cũng như hợp chất chuyển hóa trung gian 3-thioxo-minovin đều được nhận dạng qua các số liệu về phổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. Mokry, L. Bravkova, P. Sefcovic. *Experientia*, **18**, 564 (1962).
2. J. Mokry Kempis, L. Bravkova, P. Sefcovic. *Experientia*, **19**, 311 (1963).
3. F. E. Ziegler, E. B. Spitzner. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5930 (1971).
4. F. E. Ziegler, E. B. Spitzner. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7146 (1973).
5. Phan Đình Châu, Kalaus Gyorgy, Szantay Csaba. *Tạp chí Hóa học*, **29** (2), 18 - 20 (1991).
6. Phan Đình Châu, Kalaus Gyorgy. *Tạp chí Hóa học*, **30** (3), 43 - 46 (1992).