

PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ VỚI ANDEHIT THƠM CỦA AXIT 3-AMINO-3-ARYLPROPANOIC VÀ INDANON

Đến Tòa soạn 5-6-2007

PHẠM KHÁNH PHONG LAN, LÊ THỊ MINH NGỌC

Bộ môn Hóa hữu cơ, Khoa Dược, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

SUMMARY

To obtain new potentially bioactive agents, in particular antispasmodic like Baclofene, a serie of 3-amino-3-arylpropanoic acids has been synthesized during our work. In this framework, we implemented the condensation reaction of these aminoacids with different arylcarbaldehyde (benzaldehyde and thiophene-2-carbaldehyde). In parallel, condensation between the indanone derivatives and benzaldehyde has been improved.

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Với mục tiêu tổng hợp các dẫn chất mới hy vọng có hoạt tính trị liệu, chúng tôi quan tâm đến cấu trúc của thuốc dẫn cơ Baclofen (axit 4-amino-3-(4-clorophenyl)butanoic). Từ đồng đẳng của Baclofen là các axit 3-amino-3-arylpropanoic mà chúng tôi đã tiến hành tổng hợp gần đây từ các arylcacboxaldehyt tương ứng với các nhân thơm khác nhau [1], trong công trình này chúng tôi tập trung nghiên cứu phản ứng ngưng tụ của chúng với các aldehyt thơm, cũng như khảo sát phản ứng ngưng tụ với aldehyt thơm của các dẫn chất indan nhằm tìm ra những hoạt chất mới có tiềm năng sinh học về tính dẫn cơ cũng như các tác dụng khác (sơ đồ 1).

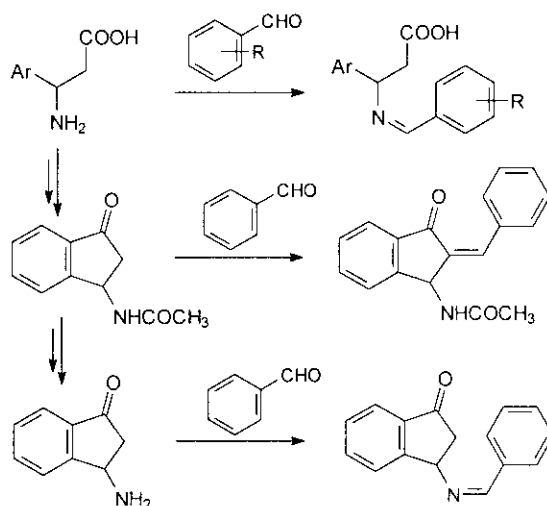
II - THỰC NGHIỆM

1. Tổng hợp

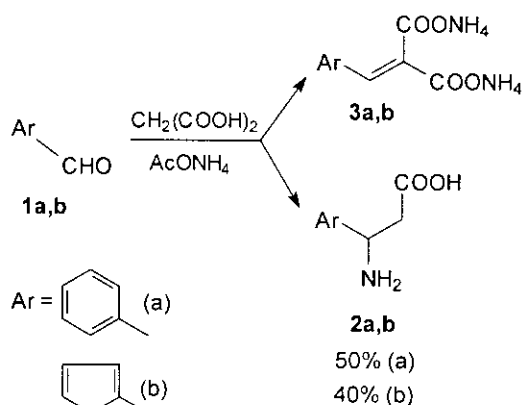
a) Tổng hợp nguyên liệu axit 3-amino-3-arylpropanoic

Đi từ benzaldehyt **1a** và thiophen-2-cacbaldehyt **1b**, các axit 3-amino-3-arylpropanoic **2a-b** được tổng hợp theo phương

pháp Rodionov-Johnson đã được áp dụng cho nhiều aldehyt thơm [2, 3]. Với tác nhân axit malonic và amoni axetat đun hồi lưu trong etanol, sản phẩm kết tủa sau 5 giờ phản ứng và được tách ra với hiệu suất không vượt quá 50% do sự tạo thành đồng thời muối aryliden **3a-b** tan trong dung môi phản ứng (sơ đồ 2).



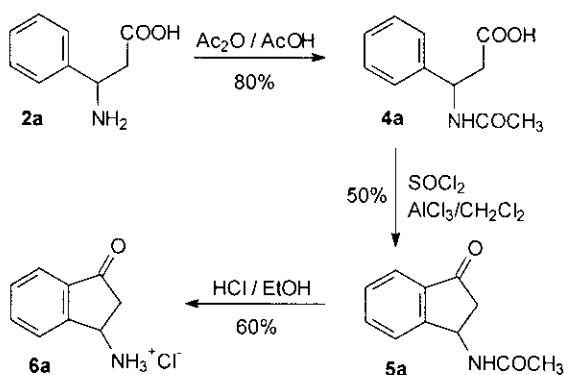
Sơ đồ 1



Sơ đồ 2

b) Tổng hợp nguyên liệu indanon [4]

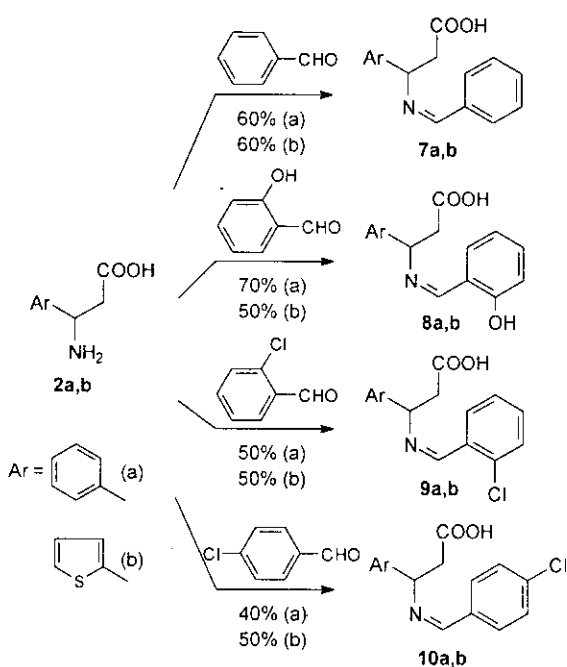
Đi từ axit 3-aminophenylpropanoic 2a, phản ứng qua các giai đoạn bảo vệ nhóm amin dưới dạng axetamid 4a, đóng vòng nội phân tử tạo dẫn xuất 3-axetylaminindan-1-on 5a và thủy giải nhóm amid bảo vệ tạo dẫn xuất 1-oxoindan-3-yl amoni clorid 6a (sơ đồ 3)



Sơ đồ 3

c) Phản ứng ngưng tụ giữa axit 3-amino-3-arylpropanoic và các andehit thơm

Các hợp chất cacbonyl (aldehyt thơm) có thể ngưng tụ với amin bậc 1 tạo liên kết imin. Phản ứng thường được tiến hành trong môi trường kiềm theo cơ chế cộng tách ái nhân đặc trưng của nhóm chức cacbonyl, thu được sản phẩm chọn lọc một cấu hình, tuy nhiên chúng tôi chưa thể xác định rõ là E hay Z.



Sơ đồ 4

Chúng tôi lần lượt tiến hành phản ứng trên 2 axit amin 2a,b với các aldehyt thơm được sử dụng là benzaldehyt, o-hydroxybenzaldehyt, o-chlorobenzaldehyt và p-chlorobenzaldehyt. Phản ứng được tiến hành trong dung môi etanol đun hồi lưu và kiềm hóa bằng NaOH. Trong tất cả các trường hợp, sản phẩm imin kết tủa khi để nguội ở nhiệt độ phòng. Chúng tôi thu được các sản phẩm axit 3-(arylidenamino)-3-phenylpropanoic 7-10a và axit 3-(arylidenamino)-3-(thien-2-yl)propanoic 7-10b với hiệu suất dao động trong khoảng 40-70%.

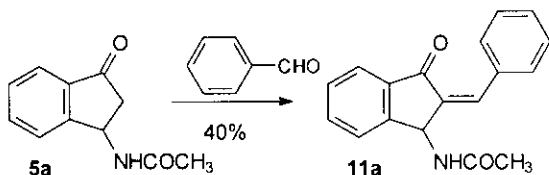
d) Phản ứng ngưng tụ giữa dẫn chất indan và benzaldehyt [5]

+ Phản ứng ngưng tụ của dẫn chất 3-axetylaminindan-1-on

Từ nguyên liệu indanon 5a, phản ứng ngưng tụ với benzaldehyt được tiến hành trong môi trường kiềm (NaOH). Do nhóm amin của dẫn chất indanon 5a đã được bảo vệ dưới dạng axetamid nên phản ứng ngưng tụ chỉ xảy ra giữa nhóm cacbonyl của benzaldehyt và nhóm metylen linh động ở vị trí 2 của indanon 5a.

Sau 6 giờ đun hồi lưu trong etanol với sự có

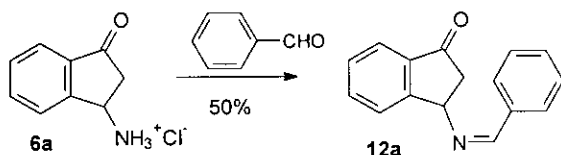
mặt của NaOH, sản phẩm 3-axetylamin-2-benzyliden-indan-1-on **11a** kết tủa với hiệu suất 40% (sơ đồ 5).



Sơ đồ 5

b. Phản ứng ngưng tụ của dẫn chất 1-oxo-indan-3-yl amoni clorit

Phản ứng ngưng tụ với benzaldehyt cũng được tiến hành trên dẫn chất indanon **6a** với nhóm amin ở dạng muối hydroclorit. Nguyên liệu **6a** được kiểm hóa *in situ* bằng NaOH và đun hồi lưu trong etanol với benzaldehyt. Sau 12 giờ, sản phẩm 3-benzylidenamino-indan-1-on **12a** kết tủa với hiệu suất 50%.



Sơ đồ 6

2. Xác định cấu trúc

- Các chất tổng hợp được xác định nhiệt độ nóng chảy bằng máy Gallenkamp và kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng trên bản mỏng Silicagel của Merck (Polygram SIL G/UV254, 0.25mm) với một số hệ dung môi :

n-Hexan : CHCl₃ : AcOH (2:6:1)

n-Hexan : AcOH (9 : 1)

Toluen : EtOAc (5:1)

- Tiến hành phân tích phổ hồng ngoại trên máy FTIR 8201 (Shimadzu). Ghi nhận các băng hấp thụ đặc trưng của các dẫn xuất.

- OH và NH₃⁺ ở 3400 - 2600 cm⁻¹

- NH ở 3337 cm⁻¹

- CO ở 1723 - 1624 cm⁻¹

- C=N ở 1625 - 1583 cm⁻¹

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

- Tiến hành phân tích phổ khối MS trên máy JEOL D300, thế tăng tốc 8 kV, nhiệt độ nguồn 200°C, thế năng 70 eV.

Axit 3-amino-3-phenylpropanoic **2a**

¹H-NMR (dppm/TMS)(DMSO-d₆): 12.5 (1H, l, OH); khoảng 7,3 (5H, m, H_{phenyl}); 4.30 (1H, dd, J_{H3-H2a} = 7 Hz, J_{H3-H2b} = 2 Hz, H-3); 4.2 (2H, s, NH₂); 2.36 (1H, dd, J_{H2a-H3} = 7 Hz, J_{H2a-H2b} = 16Hz, H-2a); 2.28 (1H, dd, J_{H2b-H3} = 2 Hz, J_{H2a-H2b} = 16Hz, H-2b)

Axit 3-amino-3-(thien-2-yl)propanoic **2b**

¹H-NMR (dppm/TMS)(DMSO-d₆): 12,5 (1H, l, OH); 7,43 (1H, m, H-5'); 7,06 (1H, m, H-4'); 6,99 (1H, m, H-3'); 4,50 (1H, m, H-3); 2,46 (2H, m, H-2a và H-2b).

Axit 3-axetylamin-3-phenylpropanoic **4a**

¹H-NMR (dppm/TMS)(DMSO-d₆): 12,5 (1H, l, OH); 8,37 (1H, d, J_{NH-H3} = 7 Hz, NH); khoảng 7,3 (5H, m, H_{phenyl}); 5,18 (1H, m, H-3); 2,66 (1H, dd, J_{H2a-H3} = 7 Hz, J_{H2a-H2b} = 18Hz, H-2a); 2,49 (1H, dd, J_{H2b-H3} = 3 Hz, J_{H2a-H2b} = 18Hz, H-2b); 1.82 (3H, s, CH₃)

3-axetylaminoindan-1-on **5a**

¹H-NMR (dppm/TMS)(DMSO-d₆): 8,42 (1H, d, J_{NH-H3} = 8 Hz, NH); khoảng 7,6 (4H, m, H_{phenyl}); 5,48 (1H, m, H-3); 3,06 (1H, dd, J_{H2a-H3} = 7 Hz, J_{H2a-H2b} = 19Hz, H-2a); 2,43 (1H, dd, J_{H2b-H3} = 3 Hz, J_{H2a-H2b} = 19Hz, H-2b); 1,87 (3H, s, CH₃).

1-Oxoindan-3-yl amoni clorid **6a**

¹H-NMR (dppm/TMS)(DMSO-d₆): 8,86 (3H, s, NH₃⁺); khoảng 7,8 (4H, m, H_{phenyl}); 4,96 (1H, dd, J_{H3-H2a} = 7,4 Hz, J_{H3-H2b} = 3 Hz, H-3); 3,17 (1H, dd, J_{H2a-H3} = 7,4 Hz, J_{H2a-H2b} = 19Hz, H-2a); 2,70 (1H, dd, J_{H2b-H3} = 3 Hz, J_{H2a-H2b} = 19Hz, H-2b).

Axit 3-(benzylidenamino)-3-phenylpropanoic **7a**

¹H-NMR (dppm/TMS)(DMSO-d₆): 12,5 (1H, l, OH); 8,06 (1H, s, -N=CH); 7,42 — 7,08 (10H, m, H_{phenyl}); 4,74 (1H, dd, J_{H3-H2a} = 7 Hz,

$J_{H3-H2b} = 2 \text{ Hz}$, H-3); 2,86 (1H, dd, $J_{H2a-H3} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2a); 2,32 (1H, dd, $J_{H2b-H3} = 2 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2b).

Axit 3-(benzylidenamino)-3-(thien-2-yl)propanoic **7b**

$^1\text{H-NMR}$ (dppm/TMS)(DMSO- d_6): 12,5 (1H, l, OH); 8,12 (1H, s, -N=CH); 7,02 (1H, m, H-5'); 6,75 (1H, m, H-4'); 6,60 (1H, m, H-3'); 7,82 — 7,24 (5H, m, H_{phenyl}); 4,64 (1H, dd, $J_{H3-H2a} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H3-H2b} = 2 \text{ Hz}$, H-3); 2,94 (1H, dd, $J_{H2a-H3} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2a); 2,22 (1H, dd, $J_{H2b-H3} = 2 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2b).

Axit 3-(*o*-hydroxybenzylidenamino)-3-phenylpropanoic **8a**

$^1\text{H-NMR}$ (dppm/TMS)(DMSO- d_6): 8,12 (1H, s, -N=CH); 7,32 - 6,75 (9H, m, H_{phenyl}); 5,02 (1H, s, $\text{OH}_{\text{phenol}}$); 4,68 (1H, dd, $J_{H3-H2a} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H3-H2b} = 3 \text{ Hz}$, H-3); 2,74 (1H, dd, $J_{H2a-H3} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2a); 2,26 (1H, dd, $J_{H2b-H3} = 3 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2b).

Axit 3-(*o*-hydroxybenzylidenamino)-3-(thien-2-yl)propanoic **8b**

$^1\text{H-NMR}$ (dppm/TMS)(DMSO- d_6): 8,06 (1H, s, -N=CH); 7,52 - 6,76 (7H, m, H_{thienyl} và H_{phenyl}); 5,12 (1H, s, $\text{OH}_{\text{phenol}}$); 4,54 (1H, dd, $J_{H3-H2a} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H3-H2b} = 2 \text{ Hz}$, H-3); 2,98 (1H, dd, $J_{H2a-H3} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2a); 2,32 (1H, dd, $J_{H2b-H3} = 2 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2b).

Axit 3-(*o*-clorobenzylidenamino)-3-phenylpropanoic **9a**

$^1\text{H-NMR}$ (dppm/TMS)(DMSO- d_6): 8,11 (1H, s, -N=CH); 7,72 - 7,02 (9H, m, H_{phenyl}); 4,56 (1H, dd, $J_{H3-H2a} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H3-H2b} = 2 \text{ Hz}$, H-3); 2,96 (1H, dd, $J_{H2a-H3} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2a); 2,32 (1H, dd, $J_{H2b-H3} = 2 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2b).

Axit 3-(*o*-clorobenzylidenamino)-3-(thien-2-yl)propanoic **9b**

$^1\text{H-NMR}$ (dppm/TMS)(DMSO- d_6): 8,14 (1H, s, -N=CH); 7,82 - 6,86 (7H, m, H_{thienyl} và H_{phenyl}); 4,54 (1H, dd, $J_{H3-H2a} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H3-H2b} = 3 \text{ Hz}$, H-3); 3,02 (1H, dd, $J_{H2a-H3} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2a); 2,32 (1H, dd, $J_{H2b-H3} = 3 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2b).

Axit 3-(*p*-clorobenzylidenamino)-3-phenylpropanoic **10a**

$^1\text{H-NMR}$ (dppm/TMS)(DMSO- d_6): 8,03 (1H, s, -N=CH); 7,52 - 7,12 (9H, m, H_{phenyl}); 4,36 (1H, dd, $J_{H3-H2a} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H3-H2b} = 2 \text{ Hz}$, H-3); 3,02 (1H, dd, $J_{H2a-H3} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2a); 2,28 (1H, dd, $J_{H2b-H3} = 2 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2b).

Axit 3-(*p*-clorobenzylidenamino)-3-(thien-2-yl)propanoic **10b**

$^1\text{H-NMR}$ (dppm/TMS)(DMSO- d_6): 8,14 (1H, s, -N=CH); 7,92 - 6,66 (7H, m, H_{thienyl} và H_{phenyl}); 4,52 (1H, dd, $J_{H3-H2a} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H3-H2b} = 3 \text{ Hz}$, H-3); 2,94 (1H, dd, $J_{H2a-H3} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2a); 2,24 (1H, dd, $J_{H2b-H3} = 3 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2b).

3-Axetylaminio-2-benzylidenindan-1-on **11a**

$^1\text{H-NMR}$ (dppm/TMS)(DMSO- d_6): 8,09 - 7,11 (9H, m, H_{phenyl}); 7,09 (1H, s, CH); 5,19 (1H, s, H-3); 1,97 (3H, s, CH_3).

MS m/z (%): 278 (M^{+1} , 18); 277 (M^+ , 66,3); 219 (72,4); 187 (40,3); 129 (100); 81 (15,2); 78 (16,1).

3-Benzylidenaminioindan-1-on **12a**

$^1\text{H-NMR}$ (dppm/TMS)(DMSO- d_6): 8,11 - 7,06 (9H, m, H_{phenyl}); 6,92 (1H, s, -N=CH); 4,82 (1H, dd, $J_{H3-H2a} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H3-H2b} = 3 \text{ Hz}$, H-3); 3,22 (1H, dd, $J_{H2a-H3} = 7 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2a); 2,75 (1H, dd, $J_{H2b-H3} = 3 \text{ Hz}$, $J_{H2a-H2b} = 18 \text{ Hz}$, H-2b).

MS m/z (%): 235 (M^+ , 66,3); 136 (80,4); 108 (20,8); 78 (100); 64 (14,1).

IV - KẾT LUẬN

Qua khảo sát phản ứng ngưng tụ giữa các aldehyt thơm với các dẫn chất axit 3-amino-3-arylpropanoic, 3-axetylaminioindan và 3-aminoindan, các sản phẩm tạo thành đã chứng tỏ khả năng phản ứng của nhóm amin (trường hợp nguyên liệu axit amin và aminoindan) và của nhóm metylen linh động trên vòng cyclopentan (trường hợp nguyên liệu axetylaminioindan) với nhóm cacbonyl của aldehyt thơm. Tất cả đã mở ra một hướng mới cho việc biến đổi cấu trúc hóa học của hệ dẫn

chất axit 3-amino-3-arylpropanoic và indan, tạo tiền đề cho các thử nghiệm sinh học, đặc biệt là hướng thuốc an thần giãn cơ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Khánh Phong Lan, Trần Ngọc Dung. Tạp chí Dược học, 357 (1), 10 - 13 (2006).
2. T. B. Johnson, J. E. Livak. J. Am. Chem. Soc., II, 58, 299 - 303 (1936).
3. W. M. Rodionov, E. Th. Malewinskaya. Ber., 59, 2952 - 2958 (1926).
4. Phạm Khánh Phong Lan, Đỗ Thị Thúy, Lê Phương Uyên, Phạm Thị Trang. Tạp chí Hóa học, T.42 (3), 337 - 339 (2004).
5. P. Sonnet. Doctorat de l'Université de Caen, Spécialité Pharmacie (1998).