

TỔNG HỢP MỘT SỐ HỢP CHẤT 2-ARYL-4-(4'-HYDROXY-N-METYL-2'(1H)-QUINOLON-3'-YL)-1,5-BENZOTHIAZEPIN TỪ N-METHYLANILIN

Dương Ngọc Toàn*, Lê Minh Quý
Trường Đại học Sư phạm - ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Các benzothiazepine với nhiều hoạt tính quý đã và đang được nhiều nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu. Bài báo này trình bày kết quả tổng hợp một số benzothiazepine mới từ *N*-methylanilin. Các chất trung gian xeton α,β -không no được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ của 3-acetyl-4-hydroxy-1-methylquinolin-2-(1*H*)-on với các andehit thơm. Sản phẩm sau đó đã được biến đổi bởi phản ứng ngưng tụ đóng vòng với *o*-aminothiophenol để tạo thành một loạt các benzothiazepine mới (4 hợp chất). Cấu trúc của các sản phẩm này đã được xác nhận bởi các phương pháp phổ IR, NMR, MS.

Từ khóa: hóa hữu cơ; quinolin; benzothiazepin; andehit; xeton

Ngày nhận bài: 11/9/2020; Ngày hoàn thiện: 13/11/2020; Ngày đăng: 27/11/2020

SYNTHESIS OF SOME 2-ARYL-4-(4'-HYDROXY-N-METHYL-2'(1H)-QUINOLONE-3'-YL)-1,5-BENZOTHIAZEPINE FROM N-METHYLANILIN

Duong Ngoc Toan*, Le Minh Quy
TNU - University of Education

ABSTRACT

Benzothiazepines with many valuable activities have been paid attention by many scientists around the world. This paper presents the result of synthesizing some new benzothiazepines from *N*-methylaniline. α,β -unsaturated ketones intermediates were synthesized by the 3-acetyl-4-hydroxy-1-methylquinolin-2-(1*H*)-on condensation reaction with aromatic aldehydes. The products were then modified by cyclising condensation reaction with *o*-aminothiophenol to form a series of new benzothiazepines (4 compounds). The structure of these products has been confirmed by IR, NMR and MS spectroscopy methods.

Keywords: organic chemistry; quinoline; benzothiazepine; aldehyde; ketone

Received: 11/9/2020; Revised: 13/11/2020; Published: 27/11/2020

* Corresponding author. Email: duongngoctoankhoahoa@gmail.com

1. Giới thiệu

Benzothiazepin và dẫn xuất của nó tạo thành một lớp quan trọng của các hợp chất dị vòng bởi nó có một loạt các tính chất trị liệu và dược lý [1]. Các dẫn xuất của benzothiazepin được sử dụng rộng rãi như thuốc giãn mạch [2], thuốc an thần [3], thuốc chống trầm cảm [4], hạ huyết áp [5], chống ung thư [6].

Tiếp theo việc tổng hợp và nghiên cứu tính chất của các xeton α,β -không no từ 3-acetyl-4-hydroxy-*N*-methyl-2(1*H*)-quinolone [7], bài này trình bày kết quả chuyển hóa các xeton α,β -không no ở trên thành các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1,5-benzothiazepine.

2. Thực nghiệm

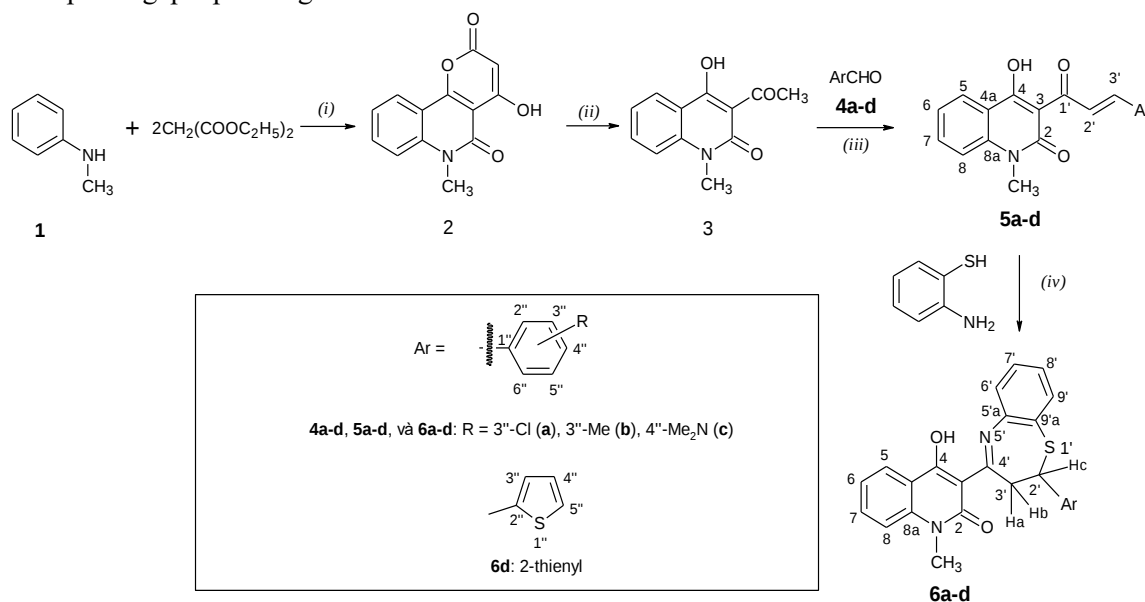
Để tổng hợp các dẫn xuất 2-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1,5-benzothiazepine, chúng tôi đã thực hiện một chuỗi phản ứng theo sơ đồ ở Hình 1.

Các giai đoạn (i), (ii) và (iii) được thực hiện theo tài liệu [7]. Giai đoạn (iv) được thực hiện theo phương pháp chung như sau: Đun hồi

lưu trong thời gian 30-40 giờ hỗn hợp gồm 10^{-3} mol xeton α,β -không no với 10^{-3} mol *o*-aminothiophenol trong dung môi etanol tuyệt đối và xúc tác là 5 - 7 giọt axit axetic băng. Sản phẩm tách ra được lọc, hút và kết tinh lại trong dung môi thích hợp đến khi trên bản mỏng silicagel chỉ cho một vết gọn và tròn.

Các sản phẩm nhận được đều là các chất rắn có màu vàng nhạt đến màu nâu, trên bản mỏng silicagel cho một vết tròn và phát quang mạnh dưới bức xạ 254 nm với R_f ở 0,71-0,86.

Nhiệt độ nóng chảy của các sản phẩm tổng hợp được đo trên máy STUART SMP3. Sắc ký bản mỏng thực hiện trên bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ tráng trên lá nhôm của hãng Merck. Phổ hồng ngoại đo dưới dạng viên nén với KBr trên máy FTS-6000. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trong dung môi DMSO trên máy BRUKER XL-500 tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ khối lượng của các hợp chất nghiên cứu được ghi trên máy AutoSpec Premier (USA).



Hình 1. Tổng hợp các dẫn xuất 2-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1,5-benzothiazepine

Các dữ kiện tổng hợp của các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'-(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1,5-benzothiazepine được trình bày dưới đây:

3-(2-(3-Chorophenyl)-1,5-benzothiazepin-4-yl)-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2(1*H*)-one (6a)

Đi từ hợp chất **5a** (Ar=3''-ClC₆H₄, 1 mmol, 339 mg) đun hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Hiệu suất thu được: 299 mg (67%), tinh thể hình kim màu trắng. Nhiệt độ nóng chảy: 222-223°C, *R_f* = 0.80 (Hệ dung môi chấm bản mỏng: *n*-hexane/acetone 5:3). IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3428 (ν_{OH}), 3061 (ν_{C-H} aryl), 2940, 2887 (ν_{C-H} alkyl), 1628 ($\nu_{C=O}$ lactam), 1590, 1550, 1478 ($\nu_{C=C}$ arene). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 14.76 (s, 1H, 4-OH), 8.16-8.12 (m, 1H, H-5), 7.69-7.61 (m, 3H, H-7, H-6', H-8'), 7.53 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H-9'), 7.43-7.31 (m, 6H, H-8, H-7', H-2'', H-4'', H-5'', H-6''), 7.23 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H, H-6), 5.33-5.30 (m, 1H, H_c), 4.34-4.32 (m, 1H, H_b), 3.52 (s, 3H, *N*-CH₃), 2.75-2.70 (m, 1H, H_a); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 145.7 (C-4), 134.8 (C-6'), 134.8 (C-3''), 134.0 (C-7), 132.8 (C-2''), 130.3 (C-8'), 130.1 (C-6''), 127.7 (C-7'), 127.0 (C-5''), 126.7 (C-5), 126.3 (C-1''), 125.7 (C-4''), 124.7 (C-9'), 124.4 (C-6), 116.9 (C-4a), 114.3 (C-8), 101.0 (C-3), 54.7 (C-2'), 54.9 (OCH₃), 38.2 (C-3'), 28.4 (*N*-CH₃); ESI-MS: calcd. for C₂₅H₁₉³⁵ClN₂O₂S/C₂₅H₁₉³⁷ClN₂O₂S, *M*=446.94/448.94 Da, found: *m/z* 447 (100%) [M-H]⁺ and 449 (32%) [M+2-H]⁺.

3-(2-(3-Methylphenyl)-1,5-benzothiazepin-4-yl)-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2(1*H*)-one (6b)

Đi từ hợp chất **5b** (Ar=3''-MeC₆H₄, 1 mmol, 319 mg) đun hồi lưu trong thời gian 7 giờ. Hiệu suất thu được: 349 mg (82%), tinh thể màu trắng, hình vảy. Nhiệt độ nóng chảy: 208-209°C, *R_f*=0.76 (Dung môi chấm bản mỏng: *n*-hexane/acetone

5:2). IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3444 (ν_{OH}), 2933 (ν_{C-H} alkyl), 1627 ($\nu_{C=O}$ lactam), 1600, 1548, 1479 ($\nu_{C=C}$ arene). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 14.78 (s, 1H, 4-OH), 8.16-8.10 (m, 1H, H-5), 7.69-7.60 (m, 3H, H-7, H-6', H-8'), 7.53 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H-9'), 7.44-7.40 (m, 2H, H-8, H-7'), 7.24-7.08 (m, 5H, H-6, H-2'', H-4'', H-5'', H-6''), 5.26 (dd, *J*=13.0, 4.5 Hz, 1H, H_c), 4.44 (dd, *J*= 11.0, 3.0 Hz, 1H, H_b), 3.51 (s, 3H, *N*-CH₃), 2.73-2.67 (m, 1H, H_a), 2.28 (s, 3H, 3''-CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 143.4 (C-4), 134.9 (C-6'), 133.6 (C-7), 130.1 (C-8'), 128.0 (C-4''), 127.7 (C-5''), 127.6 (C-7'), 127.5 (C-3''), 127.2 (C-5), 126.3 (C-1''), 124.6 (C-9'), 122.7 (C-2''), 121.0 (C-6), 119.8 (C-4a), 114.2 (C-8), 55.7 (C-2'), 38.4 (C-3'), 28.4 (*N*-CH₃), 20.56 (3''-CH₃); ESI-MS: calcd. for C₂₆H₂₂N₂O₂S, *M*=426.53 Da, found: *m/z* 427.0 [M+H]⁺.

3-(2-(4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl)-1,5-benzothiazepin-4-yl)-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2(1*H*)-one (6c)

Đi từ hợp chất **5c** (Ar=4''-Me₂NC₆H₄, 1 mmol, 348 mg), thời gian đun hồi lưu 7 giờ. Hiệu suất: 354 mg (78%), tinh thể màu nâu đỏ. Nhiệt độ nóng chảy: 228-229°C, *R_f* = 0.81 (Dung môi chấm bản mỏng: *n*-hexane/acetone 5:3). IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3450 (ν_{OH}), 2895, 2794 (ν_{C-H} alkyl), 1630 ($\nu_{C=O}$ lactam), 1610, 1542, 1482 ($\nu_{C=C}$ arene); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 14.77 (s, 1H, 4-OH), 8.17-8.11 (m, 1H, H-5), 7.69-7.52 (m, 4H, H-7, H-6', H-8', H-9'), 7.46-7.41 (m, 2H, H-8, H-7'), 7.23 (t, 1H, *J*=7.5 Hz, H-6), 7.13 (d, 2H, *J*=8.5 Hz, H-3'', H-5''), 6.66 (d, 2H, *J*=8.5 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 5.25 (dd, 1H, *J*=12.0, 4.0 Hz H_c), 4.42-4.28 (m, 1H, H_b), 3.52 (s, 3H, *N*-CH₃), 2.87 [s, 6H, N(CH₃)₂], 2.73-2.63 (m, 1H, H_a); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 149.6 (C-4''), 139.9 (C-4), 134.9 (C-6'), 133.4 (C-7), 131.2 (C-1''), 129.9 (C-8'),

127.5 (C-7'), 126.2 (C-3'', C-5''), 125.9 (C-5), 124.5 (C-9'), 121.1 (C-6), 114.2 (C-8), 111.9 (C-2'', C-6''), 56.0 (CH₃), 55.9 (C-2'), 38.7 (C-3'), 28.4 (N-CH₃).

3-(2-(2-Thienyl)-1,5-benzothiazepin-4-yl)-4-hydroxy-1-methyl-quinolin-2(1H)-one (6d)

Đi từ hợp chất **5d** (Ar=2''-thienyl, 1 mmol, 312 mg), thời gian đun hồi lưu 7 giờ. Hiệu suất: 356 mg (85%), tinh thể thu được màu trắng, hình kim. Nhiệt độ nóng chảy: 216-217°C, $R_f = 0.81$ (dung môi chấm bản mỏng: 5:2). IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3450 (ν_{OH}), 3059 (ν_{C-H} aryl), 1630 ($\nu_{C=O}$ lactam), 1600, 1548, 1475 ($\nu_{C=C}$ arene). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 8.17 (s, 1H, H-5), 7.70–7.61 (m, 3H, H-7, H-6', H-8'), 7.52 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, H-9'), 7.45–7.40 (m, 3H, H-8, H-7', H-5''), 7.24 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 7.05 (s, 1H, H-3''), 6.98 (td, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 1H, H-4''), 5.60 (dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, 1H, H_c), 4.56 (s, 1H, H_b), 3.55 (s, 3H, N-CH₃), 2.69–2.63 (m, 1H, H_a); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 148.5 (C-4), 147.1 (C-2''), 139.5 (C-9a'), 135.5 (C-6'), 133.8 (C-7), 130.5 (C-8'), 126.4 (C-5''), 126.3 (C-5), 126.0 (C-5a'), 125.9 (C-5), 124.7 (C-9'), 124.6 (C-3''), 123.6 (C-4''), 121.2 (C-6), 114.4 (C-8), 90.6 (C-3), 51.4 (C-2'), 39.0 (C-3'), 28.5 (N-CH₃); ESI-MS: calcd. for C₂₃H₁₈N₂O₂S₂, M=418.53 Da, found: m/z 419 [M+H]⁺.

3. Kết quả và thảo luận

Phản ứng được thực hiện bằng cách đun hồi lưu các xeton α,β -không no với *o*-aminothiophenol trong dung môi ethanol tuyệt đối với xúc tác axit axetic bằng, các chất tách ra ngay trong quá trình đun hồi lưu, rửa nhiều lần chất rắn tách ra bằng ethanol nóng thu được các chất tinh khiết. Hiệu suất của các phản ứng dao động từ 67-85 %.

Cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được đã được xác nhận nhờ kết quả phân tích phổ IR, ¹H NMR và ¹³C NMR.

Trên phổ IR của các chất tổng hợp được đều thấy xuất hiện các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm cacbonyl lactam ở vùng 1630-1627 cm⁻¹, C-H thơm ở 3061-2933 cm⁻¹, OH ở 3450-3428 cm⁻¹...

Trên phổ ¹H NMR của các benzothiazepin đều thấy mất đi tín hiệu một cặp đôi dưới dạng hiệu ứng mái nhà đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của nhóm *trans* vinyl trong các xeton α,β -không no, trong khi đó xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng của 3 proton no trong vòng benzothiazepin Ha (2,71-2,75 ppm), Hb (4,32-4,42 ppm) và Hc (5,25-5,34 ppm). Do các tín hiệu cộng hưởng của proton và carbon của hợp phần quinolin và hợp phần benzothiazepin đan xen nhau dẫn đến khó khăn trong việc quy kết chúng, bởi vậy chúng tôi dựa vào phổ ¹³C NMR của 3 hợp chất đã được quy kết trong tài liệu [8].

Dựa vào việc xác định các tín hiệu proton và carbon trong các chất này, toàn bộ các tín hiệu phổ của 4 chất cũng dễ dàng được xác định cấu trúc do sự giống nhau về tín hiệu của proton và carbon trong các hợp phần quinolin và benzothiazepin, sự khác biệt nhỏ về tín hiệu proton và carbon giữa các dẫn xuất trong dãy chỉ do các hợp phần aldehyde thơm tạo ra.

Từ kết quả phân tích phổ NMR, ta thấy sự xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm C4-OH trong hợp phần quinolin của các chất benzothiazepin tổng hợp được dịch chuyển hẳn về phía trường yếu δ : 14,77-14,78 ppm. Điều này có thể giải thích như sau: proton của nhóm C4-OH tạo liên kết hydro nội phân tử với nguyên tử N của nhóm C4'=N trên vòng benzothiazepin, do vậy tín hiệu cộng hưởng của proton này dịch chuyển về phía trường yếu.

Phổ ESI MS của các hợp chất cho thấy pick ion giả phân tử [M+H]⁺ hoặc [M+H]⁻ có m/z phù hợp với công thức phân tử, ví dụ với hợp chất **6d** xuất hiện pick ion giả phân tử

$[M+H]^+$ có m/z : 418.19 phù hợp với công thức phân tử $C_{23}H_{18}N_2O_2S_2$.

4. Kết luận

Bằng phản ứng của các xeton α,β không no đi từ 3-acetyl-4-hydroxy-*N*-methyl-2(1*H*)-quinolone với *o*-aminothiophenol trong dung môi etanol tuyệt đối, xúc tác axit axetic bằng đã tổng hợp được 4 hợp chất benzothiazepin mới. Cấu tạo của các sản phẩm đã được xác nhận bằng các phương pháp phổ IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, MS.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ Giáo dục và Đào tạo, Mã số: B2019-TNA-11.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1]. J. R. Reddy, D. Ashok, and P. N. Sharma, "Synthesis of 4,6-bis(2'-substitutetri-2-3'-dihydro-1,5- benzothiazepin-4'-yl)resorcinols as potential antifeedants," *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*, vol. 32, pp. 404-406, 1993.
- [2]. H. Kugita, S. Takeo, and M. Matsushima, "1,5-Benzothiazepine derivatives," *Japan Patent*, 47008544, *Chemistry Abstract*, vol. 77, p. 5554, 1972.
- [3]. H. Kugita, H. Inoue, and M. Ikezaki, "1,5-Benzothiazepine derivatives," *Japan Patent*, 46016749, *Chemistry Abstract*, vol. 75, p. 63848, 1971.
- [4]. H. M. Geyer, N. Watzman, and J. P. Buckley, "Effects of a tranquilizer and two antidepressants on learned and unlearned behaviors," *Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 59, pp. 964-968, 1970.
- [5]. H. Inoue, M. Konda, T. Hashiyama, H. Otsuka, K. Takahashi, M. Gaino, T. Date, K. Aoe, M. Takeda, S. Murata, H. Narita, and T. Nagao, "Synthesis of halogen-substituted 1,5-benzothiazepine derivatives and their vasodilating and hypotensive activities," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 34, pp. 675-678, 1991.
- [6]. A. K. Sharma, G. Singh, A. K. Yadav, and L. Prakash, "Improved methods for the synthesis of 1, 5-benzothiazepine derivatives as analogues of anticancer drugs," *Molecules*, vol. 2, no. 9, pp. 129-134, 1997.
- [7]. N. T. Duong, "Synthesis of some α,β -unsaturated ketones from 3-acetyl-4-hydroxy-1-methylquinolin-2-(1*H*)-one," *TNU Journal of Science and Technology*, vol. 225, no. 06, pp. 25-29, 2020.
- [8]. N. T. Duong, M. T. Nguyen, T. H. Y. Nguyen, "Synthesis of some 2-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1,5-benzothiazepine and 5-aryl-3-(4'-hydroxy-*N*-methyl-2'(1*H*)-quinolone-3'-yl)-1-(4''-nitrophenyl)-2-pyrazoline," *Viet Nam Journal of Chemistry*, vol. 55, no. 5E34, pp. 339-344, 2017.