

TỔNG HỢP CÁC XETON α,β -KHÔNG NO ĐI TỪ 3-AXETYL-4-HIDROXI-N-METYL QUINOLIN-2-ON

Đến Tòa soạn 01-10-2008

NGUYỄN MINH THẢO, VŨ THỊ MINH THU, TRẦN VĂN SƠN
Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự Nhiên, ĐHQG Hà Nội

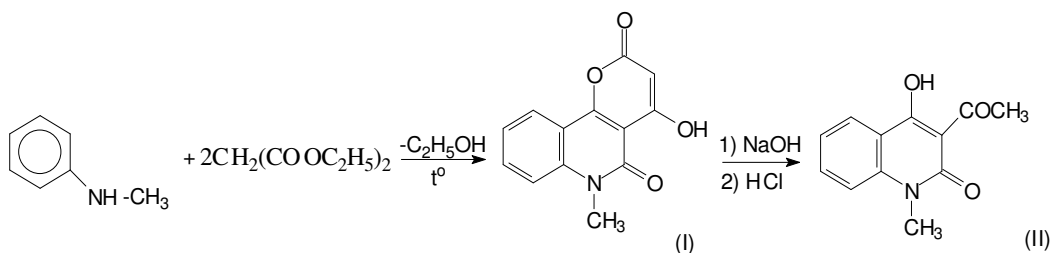
ABSTRACT

The reaction of *N*-methylaniline with diethylmalonate has given 3-acetyl-4-hydroxy-*N*-methylquinolin-2-one, which in condensation with aromatic aldehydes has afforded new α,β -unsaturated ketones. Structure of these compounds has been confirmed by IR, $^1\text{H-NMR}$ and MS spectroscopic data. Biological activities of α,β -unsaturated ketones have been investigated.

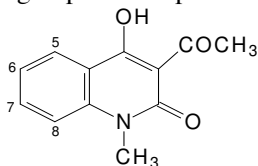
Trong một số công trình trước đây [1, 2] chúng tôi đã thông báo về sự tổng hợp dãy xeton α,β -không no đi từ hợp chất 3-axetyl-4-hidroxi-N-phenylquinolin-2-on và hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm của chúng, đặc biệt hoạt tính chống ung thư gan và phổi *in vitro* và *in vivo* đều rất đáng chú ý.

Trong bài báo này, chúng tôi tiếp tục công

bổ sự tổng hợp, cấu tạo và hoạt tính sinh học của dãy xeton α,β -không no mới đi từ hợp chất 3-axetyl-4-hidroxi-N-metylquinolin-2-on (II). Hợp chất này được tổng hợp theo tài liệu đã biết [3] đi từ N-metylanilin với diethylmalonat qua giai đoạn tạo thành trung gian - dẫn xuất 4-hidroxi-6-metylpiranoquinolin-2,5-dion (I) - theo sơ đồ dưới đây:



Các hợp chất trung gian (I và II) đều là các chất rắn kết tinh, có nhiệt độ nóng chảy phù hợp với tài liệu tham khảo [3]. Riêng cấu tạo của hợp chất II được xác định nhờ phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng:



- Trên phổ hồng ngoại (ghi trên máy Impact 410-Nicolet ở dạng ép viên với KBr) thấy xuất hiện các đỉnh hấp thụ ở 1656 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của CO lactam, ở 1606 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của CO liên hợp (đồng thời có thể có liên kết hidro với nhóm OH bên cạnh). Đỉnh hấp thụ ở 3291 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm OH phenol.

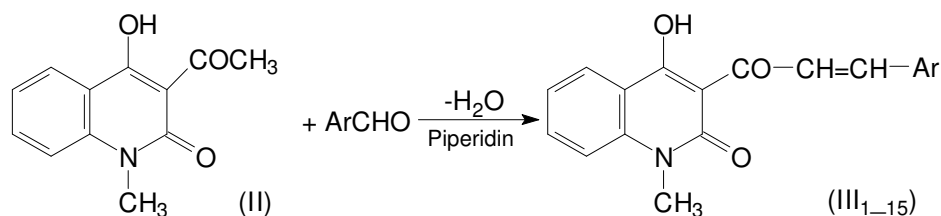
- Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ thấy xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho độ chuyển dịch hóa học của

các proton trong phân tử: δ - ppm (J_{HZ}): 2,70 (3H,s,COCH₃); 3,53 (3H, s, N-CH₃); 7,31 (1H, t, C₆-H, J = 8); 7,50 (1H, d, C₅-H, 8) 7,79 (1H, tách 5, C₇-H, J = 8 và 1,5); 8,06 (1H, q, C₈-H, J = 8 và 1,5); 16,85 (1H, s, OH).

Phổ khối lượng (m/z) cho pic ion phân tử có số khối (m/z) (M^+ 217) trùng với phân tử khối của phân tử (C₁₂H₁₁NO₃; M = 217) và có các ion

mảnh với số khối tương ứng: 202(100%; M^+ - CH₃);

Từ hợp chất 3-axetyl-4-hidroxi-N-metylquinolin-2-on (II) cho ngưng tụ với các andehit thơm trong điều kiện của phản ứng Claisen—Schmidt (trong môi trường kiềm yếu) đã tổng hợp được một dãy các xeton α,β -không no mới:



Ar: Phenyl; *p*-Tolyl; *p*-Clophenyl, *p*-Bromphenyl; *p*-Nitro phenyl; *m*-Nitrophenyl; *o*-Nitrophenyl; *p*-Hidroxi phenyl; 5-(*o*-Nitrophenyl) furyl-2; 4-Hidroxi-3-metoxi phenyl; *p*-Dimetylaminophenyl; 3,4-Dihidroxi metilen phenyl; Indolyl-3; 2-Metylindolyl-3; N-Metylindolyl-3.

Sản phẩm đều là các chất rắn tinh thể có nhiệt độ nóng chảy và giá trị R_f trên sắc kí bản mỏng khác xa với các giá trị tương ứng của các chất đầu. Kết quả được giới thiệu trong bảng 1.

Bảng 1: Các xeton α,β -không no (III₁₋₁₅)

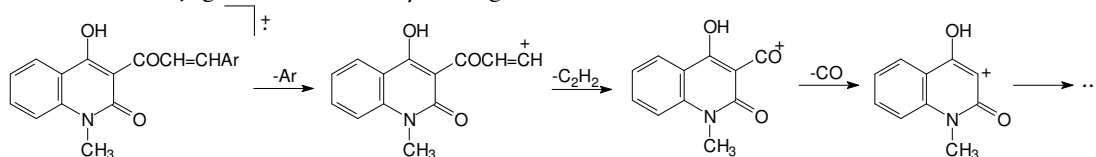
Xeton III	Ar	$T_{nc}^{\circ}, ^{\circ}C$	R_f^*	Hiệu suất, %	Phổ IR (cm ⁻¹)				Phổ MS (m/z)		
					ν_{OH}	ν_{CO}	$\delta_{CH=}$	Nhóm khác	M^+	CTPT	M
1	Phenyl	160-161	0,6	40	3106- (3406)	1657 1620	979	-	305	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃	305
2	<i>p</i> -Tolyl	170-171	0,82	57	3127 (3427)	1647 1619	986	-	319	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃	319
3	<i>p</i> -Clophenyl	165-166	0,77	63	3096 (3446)	1642 1613	981	750 (Cl)	338 339 340	C ₁₉ H ₁₄ NO ₃ Cl	339
4	<i>p</i> -Bromphenyl	200-201	0,65	63	3096 (3443)	1688 1637	973	752 (Br)	349 350 351	C ₁₉ H ₁₄ NO ₃ Br	350
5	<i>p</i> -Nitrophenyl	255-256	0,70	60	3096 (3433)	1648 1621	983	1516 1337 (NO ₂)	350	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₅	350
6	<i>m</i> -Nitrophenyl	230-231	0,65	72	3128 (3428)	1653 1615	991	1561, 1333	350	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₅	350
7	<i>o</i> -Nitrophenyl	239-240	0,65	38	3115 (3440)	1650 1620	973		350	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₅	350
8	<i>p</i> -Hidroxi phenyl	254-255	0,82	53	3197 (3440)	1638 1598	982	-	321	C ₁₉ H ₁₅ NO ₄	321

Xeton III	Ar	T _{nc} ^o , °C	R _f [*]	Hiệu suất, %	Phổ IR (cm ⁻¹)				Phổ MS (m/z)		
					v _{OH}	v _{CO}	δ _{-CH=}	Nhóm khác	M ⁺	CTPT	M
9	5-(<i>o</i> -nitrophenyl) furyl-2	235-236	0,7	40	3105 (3440)	1655 1613	981	1523 1422	416	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₆	416
10	4-Hidroxi-3-metoxiphenyl	232-233	0,70	58	3357 (3115)	1637 1595	997	-	351 (100%)	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅	351
11	<i>p</i> -Dimetylaminophenyl	220-221	0,65	45	3125 (3426)	1642 1596	979	-	348 (100%)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	348
12	3,4-Dioximetylenphenyl	215-216	0,76	61	3089 (3423)	1647 1612	978	-	349 (100%)	C ₂₀ H ₁₅ NO ₅	349
13	Indolyl-3	231-232	0,70	63	3123 (3293)	1606 1536	982	3293 (NH)	344	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃	344
14	2-Metylindolyl-3	220-221	0,75	66	3332	1635 1599	973	3332 (NH)	358	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃	358
15	N-Metyl Indolyl-3	239-240	0,80	67	3339	1605	978	-	358 (100%)	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃	358

*Bản mỏng silicagel: Đối với các xeton 1,2,3,4,5,6,,8,10,12 hệ clorofom: axeton = 4:1; đối với các xeton 13-15 hệ clorofom: axeton = 1:4 (thể tích). Đối với xeton 5,7,9 hệ CHCl₃ : C₂H₅OH = 7:3 (thể tích); với xeton 11, hệ *n*-hexan : clorofom = 1:1 (thể tích).

Trên phổ hồng ngoại của các xeton α,β -không no (III₁₋₁₅) đều thấy xuất hiện các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm OH (có liên kết hidro nội phân tử với nhóm CO bên cạnh) ở 3089 - 3128 cm⁻¹, của nhóm CO lactam ở 1647 - 1688 cm⁻¹ và CO liên hợp ở 1605 - 1637 cm⁻¹. Đặc biệt trên các phổ đồ đều có đỉnh hấp thụ ở khoảng 937 - 997 cm⁻¹, đặc trưng cho dao động biến dạng không phẳng của nhóm vinyl ở cấu hình *trans*. Dao động hoá trị của nhóm vinyl và liên kết đôi trong nhân thom thường bị trùng lặp vào vùng số sóng của nhóm CO. Ngoài ra trên phổ cũng thấy các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động của các nhóm chức khác trong phân tử như NO₂, OH, halogen, ... (bảng 1).

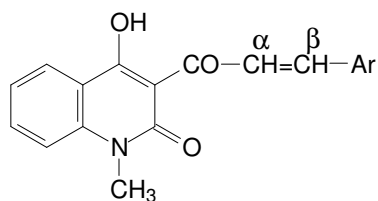
Phổ khối lượng của các xeton α,β -không no



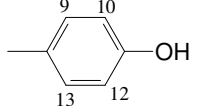
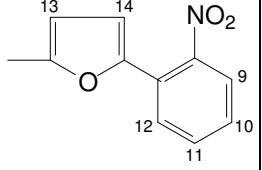
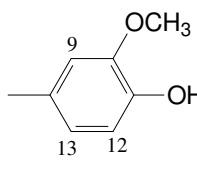
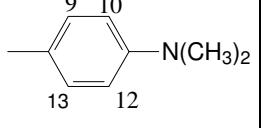
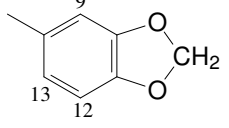
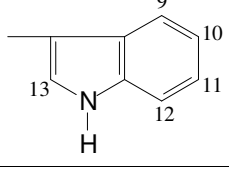
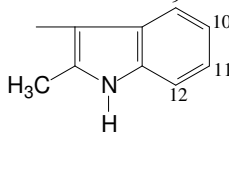
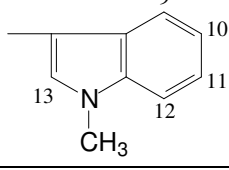
đều cho pic ion phân tử có số khối trùng với phân tử khối của hợp chất. Từ đó có thể dẫn ra sự phân mảnh chính như sau:

Trên phổ cộng hưởng từ proton của các xeton α,β -không no ghi trên máy Avance 500 M_{Hz} Bruker đều thấy mất đi tín hiệu của một nhóm methyl (trong nhóm axetyl), trong khi đó đều xuất hiện một cặp doublet (dd) ở vùng 8,45 - 8,76 ppm và 7,87 - 8,35 ppm dưới dạng hiệu ứng mái nhà và với hằng số tương tác spin-spin là 15,5 - 16 Hz, mà điều này một lần nữa chứng minh cho cấu hình *trans* của nhóm vinyl. Ngoài ra trên phổ còn đủ tín hiệu đặc trưng cho độ chuyển dịch của các proton trong phân tử, đặc biệt tín hiệu của các proton trong vòng thom của các hợp phần andehit (bảng 2).

Bảng 2: Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của các xeton α,β -không no



Xeton III	Ar	Phổ $^1\text{H-NMR}$: δ ppm (J_{Hz})		
		$-\text{CH}^\alpha=\text{CH}^\beta$	Các proton vòng quinolin	Các xeton vòng Ar
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
1		8,16 và 7,93 ($J=16$)	3,60 (3H, s, N-CH ₃); 7,35 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,56 (1H,d, C ₅ -H,8); 7,82 (1H, tách 5, C ₇ -H,8 và 1,5) 8,15 (1H, q, C ₈ -H,8 và 1,5)	7,50 (3H, m, C ₁₀ -H, C ₁₁ -H, C ₁₂ -H); 7,76 (2H, m, C ₉ -H và C ₁₃ -H).
2		8,67 và 7,98 ($J = 16$)	3,67 (3H, s, N-CH ₃); 7,26 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,31 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,69 (1H, tách 7, C ₇ -H,8 và 1,5) 8,26 (1H, q, C ₈ -H,8 và 1,5); 7,26 (1H, s, OH)	2,39 (3H, s, CH ₃); 7,22 (2H, d, C ₁₀ -H và C ₁₂ -H,8); 7,63 (2H, d, C ₉ -H và C ₁₃ -H,8)
3		8,59 và 7,91 ($J = 16$)	3,60 (3H, s, N, CH ₃); 7,35(1H, t, C ₆ -H,8); 7,56 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,83 (1H, tách 5, C ₇ -H,8 và 1,5); 8,16 (1H, q, C ₈ -H,8 và 1,5)	7,57 (2H, d, C ₁₀ -H và C ₁₂ -H, 8,5); 7,78 (2H, d, C ₉ -H và C ₁₃ -H; 8,5)
4		8,58 và 7,87 ($J = 16$)	3,59 (3H, s, N-CH ₃); 7,33 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,55 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,81 (1H, tách 5, C ₇ -H,8 và 1,5); 8,13 (1H, d, C ₈ -H,8)	7,69(4H, s, C ₉ -H, C ₁₀ -H, C ₁₂ -H và C ₁₃ -H)
5		8,57 và 7,89 ($J = 16$)	3,59 (3H, s, N-CH ₃); 7,33 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,55 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,79 (1H, t, C ₇ -H,8); 8,15 (1H, q, C ₈ -H,8 và 1,5)	8,00 (2H, d, C ₉ -H và C ₁₃ -H, 8,5); 8,31 (2H, d, C ₁₀ -H và C ₁₂ -H,8,5)
6		8,65 và 8,01 ($J = 16$)	3,62 (3H, s, N-CH ₃); 7,36 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,59 (1H, d, C ₅ -H,8); 8,17 (1H, q, C ₇ -H,8 và 1,5); 8,30 (1H, q, C ₈ -H,8 và 1,5)	7,78 (1H, t, C ₁₂ -H,8); 7,84 (1H, t, C ₁₁ -H,8); 8,21 (1H, d, C ₁₃ -H,8); 8,55(1H,s,C ₉ -H)
7		8,47 và 7,91 ($J = 16$)	3,60 (3H, s, N-CH ₃); 7,36 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,58 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,73 (1H, tách 5, C ₇ -H,8 và 1,5); 8,16 (1H, q, C ₈ -H,8 và 1,5)	7,86 (2H, m, C ₁₁ -H và C ₁₂ -H); 8,12 (2H, q, C ₁₀ -H và C ₁₃ -H,8 và 1)

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
8		8,58 và 7,87 (J = 16)	3,59 (3H, s, N-CH ₃); 7,33 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,55 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,82 (1H, t, C ₇ -H,8); 8,13 (1H, d, C ₈ -H,8)	7,68 (4H, s, C ₉ -H, C ₁₀ -H, C ₁₂ -H và C ₁₃ -H)
9		8,35 và 7,75 (J = 15,5)	3,68 (3H, s, N-CH ₃); 7,35 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,56 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,69 (1H, t, C ₇ -H,7,5); 8,15 (1H, d, C ₈ -H,7,5)	7,12 (1H, d, C ₁₄ -H,3,0) 7,26 (1H,d,C ₁₃ -H,3); 7,81 (1H, d, C ₁₂ -H,7,5) 7,83 (1H, t, C ₁₁ -H, 7,5); 7,94 (1H, d, C ₁₀ -H,7,5) 7,98 (1H, d, C ₉ -H,7,5)
10		8,74 và 7,92 (J = 16)	3,59 (3H, s, N-CH ₃); 7,33 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,55 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,81 (1H, t, C ₇ -H,8); 8,13 (1H, d, C ₈ -H,8)	3,85 (3H, s, OCH ₃) 6,79 (2H, d, C ₉ -H và C ₁₃ -H,8); 7,27 (1H, d, C ₁₂ -H, 8,5) 7,3 (1H, s, C ₉ -H); 9,89 (1H, s, OH)
11		8,45 và 7,96 (J = 16)	3,59 (3H, s, N-CH ₃); 7,54 (1H, d, C ₅ -H, 7,5); 7,32 (1H, t, C ₆ -H, 7,5); 7,79 (1H, t, C ₇ -9; 7,5); 8,13 (1H, d, C ₈ -H; 7,5)	3,04 (6H, s, CH ₃ NCH ₃); 6,79 (2H, d, C ₉ -H và C ₁₃ -H,8,5); 7,61 (2H, d, C ₁₀ -H và C ₁₂ -H,8,5)
12		8,46 và 7,89 (J = 15,5)	3,60 (3H, s, NCH ₃); 7,57 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,33 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,82 (1H, t, C ₇ -H,8); 8,15 (1H, d, C ₈ -H,8)	6,12 (2H, s, -CH ₂ -); 7,05 (1H, d, C ₁₂ -H,8); 7,30 (1H, s, C ₉ -H); 7,34 (1H, d, C ₁₃ -H,8)
13		8,76 và 8,35 (J = 15,5)	3,63 (3H, s, N-CH ₃); 7,33 (1H, t, C ₆ -H, 8); 7,55 (1H, d, C ₅ -H, 8); 7,80 (1H, tách 5, C ₇ -H,8 và 1,5); 8,07 (1H, d, C ₈ -H,8)	7,30 (2H, m, C ₉ -H và C ₁₀ -H); 7,54 (1H, m, C ₁₁ -H); 8,14 (1H, m, C ₁₂ -H); 12,13 (1H, s, NH)
14		8,73 và 8,35 (J = 15,5)	3,63 (3H, s, N-CH ₃); 7,24 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,44 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,79 (1H, tách 5, C ₇ -H,8 và 1,5); 8,15 (1H, d, C ₈ -H,8 và 1)	2,63 (3H, s, -CH ₃); 7,28 (1H, d, C ₉ -H,8); 7,32 (1H, t, C ₁₀ -H,8); 7,54 (1H, t, C ₁₁ -H,8); 8,01 (1H, d, C ₁₂ -H,8) 12,12 (1H, s, NH)
15		8,74 và 8,30 (J = 15,5)	3,63 (3H, s, -N-CH ₃); 7,33 (1H, t, C ₆ -H,8); 7,55 (1H, d, C ₅ -H,8); 7,80 (1H, tách 5, C ₇ -H,8 và 1,5); 8,16 (1H, q, C ₈ -H,8 và 1,5)	3,89 (3H, s, N-CH ₃ -indol); 7,37 (2H, m, C ₁₀ -H và C ₁₁ -H); 7,61 (1H, m, C ₉ -H); 8,07 (1H, m, C ₁₂ -H); 8,14 (1H, s, C ₁₃ -H)

Như vậy, các dữ liệu về phổ này hoàn toàn phù hợp với các dữ kiện tương ứng của các dãy chất tương tự mà chúng tôi đã công bố trong các công trình trước đây [1, 4] và cho phép khẳng định cấu tạo của các xeton α,β -không no là đúng.

Các xeton α,β -không no đã được chúng tôi gửi thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn (Trực khuẩn Gr-: *Klebsiella pneumoniae*); cầu khuẩn gr (+): *Staphylococcus epidermidis*) và chống nấm men (*Candida albican*) tại phòng vi sinh — bệnh viện 19.8-Bộ Công an. Các chất thử nghiệm với nồng độ 5 mg/1 ml dimetylfomamit (DMF). Dung dịch các chất thử nghiệm được nhỏ vào các lỗ đục trên nền thạch đã được cấy vi khuẩn với các mức 100 và 150 μ l. Kết quả cho thấy tất cả các xeton α,β -không no đều có khả năng kháng khuẩn gr (-) và chống nấm men với mức độ cao (đường kính vòng vô khuẩn thường 15-22mm). Một số xeton khác (III₃, III₈, III₁₀) cũng có khả năng kháng khuẩn Gr (+) nhưng với mức độ không đáng kể.

THỰC NGHIỆM

Hợp chất đầu 3-axetyl-4-hidroxi-N-metylquinolin-2-on (II) được tổng hợp theo tài liệu có sẵn [3].

*Phương pháp chung để tổng hợp các xeton α,β - không no (III₁₋₁₅).

Cho vào bình cầu đáy tròn 0,01 mol 3-axetyl-4-hidroxi-N-metylquinolin-2-on với 0,01 mol andehit thơm tương ứng 25 - 30 ml clorofom và vài giọt piperidin làm xúc tác. Lắp sinh hàn hồi lưu và đun sôi hỗn hợp phản ứng suốt 20 - 50 giờ. Lúc đầu đun nóng các chất

tham gia phản ứng tan hết, nhưng sau sản phẩm phản ứng dần tạo thành và tách ra ở dạng kết tủa ngay khi đun nóng. Khi kết thúc phản ứng, lọc nóng trên phễu Buchner để thu sản phẩm rắn, rửa bằng clorofom nóng, có thể kết tinh lại từ etanol, axeton hay etylaxetat tùy từng trường hợp cụ thể. Kết quả được giới thiệu ở bảng 1.

KẾT LUẬN

Bảng phản ứng của 3-axetyl-4-hidroxi-N-metylquinolin-2-on với các andehit thơm đã tổng hợp được một dãy (15 hợp chất) các xeton α,β -không no mới. Cấu tạo của chúng và hoạt tính sinh học của các hợp chất này đã được xác định.

Công trình này được hoàn thành với sự giúp đỡ kinh phí của chương trình nghiên cứu khoa học cơ bản trong lĩnh vực khoa học tự nhiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Thảo, Trần Anh Tuấn. Tạp chí Khoa học của ĐHKHHN-Khoa học Tự nhiên và Công nghệ — tập XXII, N. 3 C-AP, tr. 169 (2006).
2. Nguyễn Minh Thảo. Báo cáo nghiệm thu đề tài NCKH trọng điểm cấp ĐHQGHN, tháng 7 năm 2007.
3. P. Roschger, W. Fiala. J. Heterocycl. Chem., T. 29, 225 (1992).
4. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong. Tuyển tập các công trình Hội nghị Khoa học và công nghệ Hóa học Hữu cơ toàn quốc lần thứ III, Hà Nội-11/2005, 235.

Liên hệ: **Nguyễn Minh Thảo**

Khoa Hóa học, Trường Đại học khoa học Tự nhiên
Đại học Quốc gia Hà Nội
19 Lê Thánh Tông, Hà Nội.