

## TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT HALOGENO-INDAN MỚI

Đến Tòa soạn 5-6-2007

PHẠM KHÁNH PHONG LAN, TRẦN VĂN THÀNH

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

### SUMMARY

*During the course of our work aiming at researching new compounds and showing a biological interest, we improved the pharmacomodulation of new cyclopenta[c]thiophene derivatives which have been characterized as potent cytotoxic derivatives. Within this framework, we wish to report herein the results concerning the synthesis of their isomers - the new halogenoindane compounds, with the replacement of the thiophene ring by various substituted benzene ring (bromo and chlorobenzene).*

### I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiếp tục các nghiên cứu trên hệ indan, với cấu trúc tương đồng với hệ cyclopenta[c]thiophenon đã bước đầu chứng tỏ hoạt tính kháng ung bướu trên các thử nghiệm thực hiện tại Viện Ung thư Quốc gia Mỹ (NCI) [1, 2], công trình này tập trung nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất halogenoindan mới, với vòng benzen mang nguyên tử halogen (Br, Cl), được thực hiện tại Bộ môn Hóa hữu cơ, Khoa Dược, Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh. Mục tiêu đặt ra là góp phần hoàn thiện quy trình tổng hợp dãy hợp chất indan, tạo tiền đề cho các biến đổi hóa học tạo dẫn chất mới cũng như các thử nghiệm kháng ung thư về sau.

### II - THỰC NGHIỆM

#### 1. Tổng hợp

a) Tổng hợp các axit 3-amino-3-arylpropanoic và bảo vệ chức amin (sơ đồ 1)

Đi từ các nguyên liệu benzaldehyt **1a**, *o*-clorobenzaldehyt **1b** và *p*-clorobenzaldehyt **1c**, các axit 3-amino-3-arylpropanoic **2a-c** được tổng hợp theo phương pháp Rodionov-Johnson

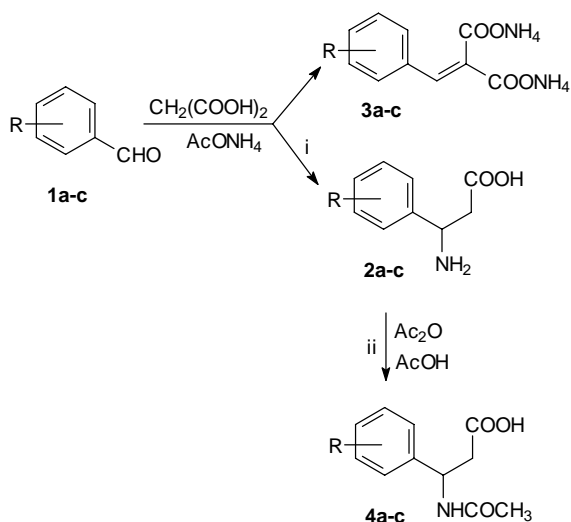
đã được áp dụng cho nhiều aldehyt thơm [3,4]. Với tác nhân axit malonic và amoni axetat đun hồi lưu trong etanol hoặc axetonitril, sản phẩm **2a-c** kết tủa sau 5 giờ phản ứng và được tách ra với hiệu suất không vượt quá 50% do sự tạo thành đồng thời muối aryliden **3a-c** tan trong dung môi phản ứng.

Nhóm amino của các dẫn chất **2a-c** được bảo vệ với hỗn hợp tác nhân anhidrit axetic và axit axetic. Phản ứng xảy ra dễ dàng và các sản phẩm axetamid **4a-c** được tạo thành với hiệu suất khá cao 80-90%.

b) Phản ứng brom hóa tạo dẫn chất axit 3-axetylamino-3-(*p*-bromophenyl)propanoic

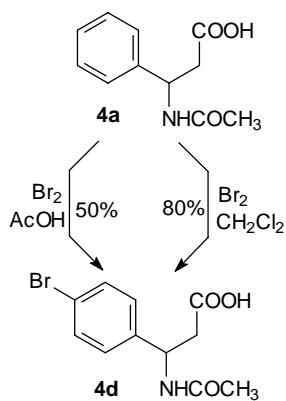
Do không có được nguyên liệu 4-bromobenzaldehyt, để thu được dẫn xuất thế brom trên nhân phenyl, chúng tôi đã tiến hành brom hóa axit 3-axetylamino-3-phenylpropanoic **4a**.

Tác nhân sử dụng là brom phân tử, phản ứng lần lượt được tiến hành trên hai dung môi: axit axetic băng và diclorometan ở nhiệt độ phòng. Trong cả hai trường hợp, chỉ thu được 1 sản phẩm là dẫn chất thế monobrom **4d** chọn lọc ở vị trí *para* với hiệu suất 30% và 80% (sơ đồ 2).



Sơ đồ 1

	R	H (i)	H (ii)
a	H	50%	80%
b	Cl (o)	50%	90%
c	Cl (p)	50%	90%



Sơ đồ 2

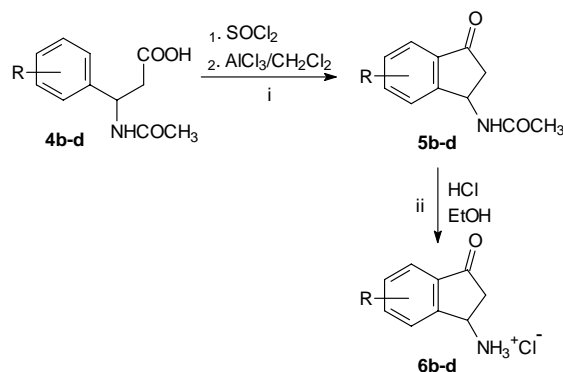
c) Phản ứng đóng vòng theo Friedel-Crafts tạo dẫn xuất indan (sơ đồ 3)

Các dẫn xuất axit 3-axetyl-amino-3-arylpropanoic **4b-d** được tiến hành đóng vòng nội phân tử theo phản ứng Friedel-Crafts.

Nguyên liệu được đun hồi lưu trong  $\text{SOCl}_2$  tạo thành dẫn xuất axit clorid không bền, được

tiến hành phản ứng ngay với  $\text{AlCl}_3$  khan trong diclorometan. Sản phẩm indan **5b-d** được tinh chế trong etyl axetat, với hiệu suất 50 - 85%.

Nhóm axetamid bảo vệ được thủy giải với tác nhân axit hydrocloric đun hồi lưu nhiều giờ trong etanol, thu được sản phẩm muối amoni **6b-d** với hiệu suất 50 - 55%.



Sơ đồ 3

	R	H (i)	H (ii)
b	Cl (o)	50%	50%
c	Cl (p)	85%	55%
d	Br (p)	50%	50%

## 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, 0,25 mm) với một số hệ dung môi:

EtOAc : Ete dầu hỏa (3:7)

$\text{CHCl}_3$  : MeOH (2:1)

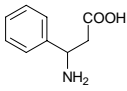
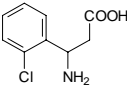
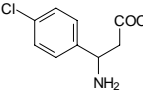
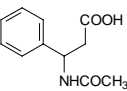
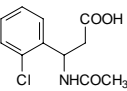
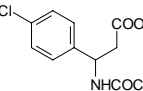
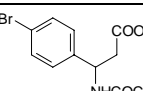
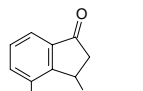
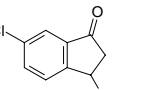
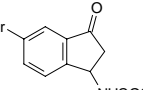
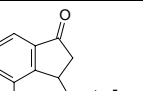
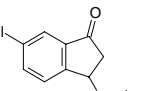
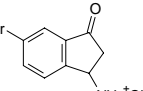
n-Hexan : Axeton (5:3)

- Tiến hành phân tích phổ hồng ngoại trên máy FTIR 8201 (Shimadzu). Ghi nhận các băng hấp thụ đặc trưng của các dẫn xuất (Bảng 1).

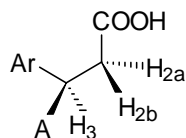
- Tiến hành phân tích phổ  $^1\text{H}$  NMR bằng máy Bruker AC 500 MHz, với mẫu pha trong  $\text{DMSO-d}_6$ , cho kết quả phù hợp với cấu trúc (bảng 2 và 3).

- Tiến hành phân tích phổ khối MS trên máy JEOL D300, thế tăng tốc 8 kV, nhiệt độ nguồn  $200^\circ\text{C}$ , thế năng 70 eV.

Bảng 1: Các thông số hóa lý và phổ IR của sản phẩm

Số	Công thức	Danh pháp	Mô tả	IR
2a		Axit 3-amino-3-phenylpropanoic	Tinh thể trắng mp = 211°C	OH và NH <sub>2</sub> ở 3100 - 2300 cm <sup>-1</sup> CO ở 1624 cm <sup>-1</sup>
2b		Axit 3-amino-3-(o-clorophenyl)propanoic	Tinh thể trắng mp = 220°C	OH và NH <sub>2</sub> ở 3000 - 2300 cm <sup>-1</sup> CO ở 1650 cm <sup>-1</sup>
2c		Axit 3-amino-3-(p-clorophenyl)propanoic	Tinh thể trắng mp = 235°C	OH và NH <sub>2</sub> ở 3330 - 2300 cm <sup>-1</sup> CO ở 1650 cm <sup>-1</sup>
4a		Axit 3-axetyl-amino-3-phenylpropanoic	Tinh thể trắng mp = 167°C	OH ở 3200 - 2400 cm <sup>-1</sup> NH ở 3331 cm <sup>-1</sup> CO ở 1701 cm <sup>-1</sup>
4b		Axit 3-axetyl-amino-3-(o-clorophenyl)propanoic	Tinh thể trắng mp = 209°C	OH ở 3200 - 2400 cm <sup>-1</sup> NH ở 3277 cm <sup>-1</sup> CO ở 1705 cm <sup>-1</sup>
4c		Axit 3-axetyl-amino-3-(p-clorophenyl)propanoic	Tinh thể trắng mp = 250°C	OH ở 3200 - 2400 cm <sup>-1</sup> NH ở 3277 cm <sup>-1</sup> CO ở 1705 cm <sup>-1</sup>
4d		Axit 3-axetyl-amino-3-(p-bromophenyl)propanoic	Bột nâu mp = 180°C	OH ở 3200 - 2400 cm <sup>-1</sup> NH ở 3312 cm <sup>-1</sup> CO ở 1705 cm <sup>-1</sup>
5b		3-axetyl-amino-4-cloroindan-1-on	Bột vàng mp = 280°C	NH ở 3288 cm <sup>-1</sup> CO ở 1724 cm <sup>-1</sup>
5c		3-axetyl-amino-6-cloroindan-1-on	Tinh thể vàng mp = 285°C	NH ở 3320 cm <sup>-1</sup> CO ở 1717 cm <sup>-1</sup>
5d		3-axetyl-amino-6-bromoindan-1-on	Bột nâu mp = 190°C	NH ở 3320 cm <sup>-1</sup> CO ở 1716 cm <sup>-1</sup>
6b		4-cloro-1-oxoindan-3-yl amoni clorid	Tinh thể trắng mp = 250°C	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ở 3000-2500 cm <sup>-1</sup> CO ở 1723 cm <sup>-1</sup>
6c		6-cloro-1-oxoindan-3-yl amoni clorid	Tinh thể trắng mp = 295°C	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ở 3000-2500 cm <sup>-1</sup> CO ở 1700 cm <sup>-1</sup>
6d		6-bromo-1-oxoindan-3-yl amoni clorid	Tinh thể trắng mp = 270°C	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ở 3000-2500 cm <sup>-1</sup> CO ở 1697 cm <sup>-1</sup>

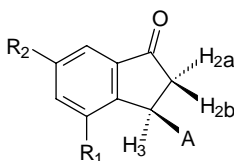
Bảng 2: Các thông số về phổ  $^1\text{H}$  NMR



$$J_{\text{H}3-\text{H}2\text{a}} = 6-7 \text{ Hz}, J_{\text{H}3-\text{H}2\text{b}} = 2-3 \text{ Hz}, J_{\text{H}2\text{a}-2\text{b}} = 16-18 \text{ Hz}$$

Số	A	Ar	$\text{H}_{\text{aryl}}$	H-3	H-2	Proton khác
2a	$\text{NH}_2$		Khoảng 7,3 (5H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ )	4,30 (1H, dd, H-3)	2,36 (1H, dd, H-2a) 2,28 (1H, dd, H-2b)	12,5 (1H, l, OH) 4,2 (2H, s, $\text{NH}_2$ )
2b	$\text{NH}_2$		Khoảng 7,4 (4H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ )	4,70 (1H, dd, H-3)	2,76 (1H, dd, H-2a) 2,24 (1H, dd, H-2b)	12,5 (1H, l, OH) 4,3 (2H, s, $\text{NH}_2$ )
2c	$\text{NH}_2$		7,48 (2H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ ) 7,26 (2H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ )	4,64 (1H, dd, H-3)	2,86 (1H, dd, H-2a) 2,28 (1H, dd, H-2b)	12,5 (1H, l, OH) 4,2 (2H, s, $\text{NH}_2$ )
4a	$\text{NHCOCH}_3$		Khoảng 7,3 (5H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ )	5,18 (1H, m, H-3)	2,66 (1H, dd, H-2a) 2,49 (1H, dd, H-2b)	12,5 (1H, l, OH) 8,37 (1H, d, NH) 1,82 (3H, s, $\text{CH}_3$ )
4b	$\text{NHCOCH}_3$		Khoảng 7,4 (4H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ )	5,14 (1H, m, H-3)	2,90 (2H, m, H-2a và H-2b)	12,5 (1H, l, OH) 8,46 (1H, d, NH) 1,83 (3H, s, $\text{CH}_3$ )
4c	$\text{NHCOCH}_3$		7,49 (2H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ ) 7,28 (2H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ )	5,10 (1H, m, H-3)	2,86 (2H, m, H-2a và H-2b)	12,5 (1H, l, OH) 8,45 (1H, d, NH) 1,84 (3H, s, $\text{CH}_3$ )
4d	$\text{NHCOCH}_3$		7,51 (2H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ ) 7,29 (2H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ )	5,12 (1H, m, H-3)	2,66 (2H, m, H-2a và H-2b)	12,5 (1H, l, OH) 8,39 (1H, d, NH) 1,82 (3H, s, $\text{CH}_3$ )

Bảng 3: Các thông số về phổ  $^1\text{H}$  NMR

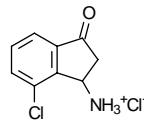
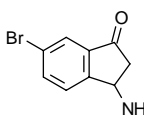


$$J_{\text{H}3-\text{H}2\text{a}} = 7-8 \text{ Hz}, J_{\text{H}3-\text{H}2\text{b}} = 2-3 \text{ Hz}, J_{\text{H}2\text{a}-2\text{b}} = 16-18 \text{ Hz}$$

Số	A	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$\text{H}_{\text{aryl}}$	H3	H2	Proton khác
5b	$\text{NHCOCH}_3$	Cl	H	Khoảng 7,2 (3H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ )	4,60 (1H, m, H-3)	2,32 (1H, dd, H-2a) 2,22 (1H, dd, H-2b)	8,52 (1H, d, NH) 3,71 (3H, s $\text{CH}_3$ )
5c	$\text{NHCOCH}_3$	H	Cl	Khoảng 7,0 (3H, m, $\text{H}_{\text{phenyl}}$ )	4,50 (1H, m, H-3)	2,30 (1H, dd, H-2a) 2,24 (1H, dd, H-2b)	8,38 (1H, d, NH) 3,81 (3H, s $\text{CH}_3$ )

Số	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	H <sub>aryl</sub>	H3	H2	Proton khác
5d	NHCOCH <sub>3</sub>	H	Br	7,26 (1H, m, H-7) 6,58 (1H, m, H-5) 6,54 (1H, m, H-4)	4,39 (1H, m, H-3)	2,30 (1H, dd, H-2a) 2,20 (1H, dd, H-2b)	8,42 (1H, d, NH) 3,80 (3H, s CH <sub>3</sub> )
6b	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	Cl	H	Khoảng 7,6 (3H, m, H <sub>phenyl</sub> )	4,92 (1H, dd, H-3)	3,02 (1H, dd, H-2a) 2,70 (1H, dd, H-2b)	8,82 (3H, s, NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
6c	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	H	Cl	Khoảng 7,4 (3H, m, H <sub>phenyl</sub> )	4,85 (1H, dd, H-3)	3,06 (1H, dd, H-2a) 2,80 (1H, dd, H-2b)	8,78 (3H, s, NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
6d	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	H	Br	Khoảng 7,5 (3H, m, H <sub>phenyl</sub> )	4,96 (1H, dd, H-3)	3,02 (1H, dd, H-2a) 2,78 (1H, dd, H-2b)	8,82 (3H, s, NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )

Bảng 4: Các thông số về phổ khối MS

Số	Công thức	MS m/z (%)
6b		182,5 (M <sup>+</sup> , 20,2); 181,5 (M <sup>+</sup> , 49,5); 164,5 (38,6); 129 (67,2); 101 (100); 66 (15,2)
6d		226 (M <sup>+</sup> , 40,2); 225 (M <sup>-</sup> , 69,5); 209 (28,6); 129 (17,2); 101 (40,6); 65 (100)

#### IV - KẾT LUẬN

Đi từ các dẫn xuất thế halogen của benzaldehyt, chúng tôi đã hoàn thành quy trình tổng hợp các halogeno-indanon (4-cloro, 6-cloro và 6-bromo) qua các giai đoạn: tổng hợp axit amin, bảo vệ nhóm chức, đóng vòng nội phân tử và thủy giải nhóm bảo vệ. Các dẫn chất halogeno-indan này sẽ là cơ sở cho các biến đổi về hóa học nhằm tạo dẫn chất mới, làm phong phú thêm cho họ hợp chất này và tạo tiền đề cho các thử nghiệm sinh học, đặc biệt là hướng kháng ung bướu.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dallemagne P. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10, 2185 — 2191 (2002).
2. Dallemagne P. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 11, 1161 - 1167 (2003).
3. T. B. Johnson, J. E. Livak. J. Am. Chem. Soc., II, 58, 299 - 303 (1936).
4. Phạm Khánh Phong Lan, Đỗ Thị Thúy, Lê Phương Uyên, Phạm Thị Trang. Tạp chí Hóa học, T. 42 (3), 337 - 339 (2004).