Tạp chí Hóa học, T. 47 (4), Tr. 448 - 453, 2009

TỔNG HỢP TOÀN PHẦN ANCALOIT VINCADIFFORMIN

Đến Tòa soạn 19-8-2008

PHAN ĐÌNH CHÂU

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

ABSTRACT

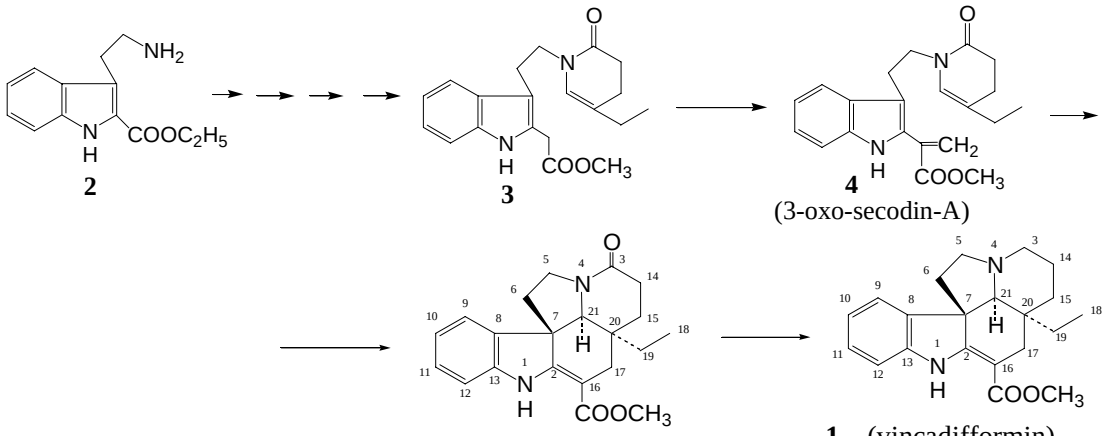
*Based on the A. I. Scott,s hypothesis for biosynthesis of indole alkaloids in the plants, by the chemical methods we had succesfully total synthesized the3-oxo-vincadifformine (**5**) from 2-ethoxycarbonyl-tripthamine (**2**) via compound **3** and 3-oxo-secodine (**4**). With the intermolecular cyclisation of the key intermediate **4** the 3-oxo-vincadifformine(**5**) was formed and then by selective reduction of the C=O amide in compound **5** into CH_2.group afforded vincadifformine (**1**)*

I - ĐẶTVẤN ĐỀ

Vincadifformin (**1**) là ancaloit chiết ra từ cây *Vinca difformis* [1], *Vinca minor* [2]. Đồng phân hữu tuyến của nó có tác dụng giảm huyết áp ngang *reserpine*, ngoài ra *vincadifformine* còn có một ý nghĩa khác quan trọng hơn là có thể biến đổi khung này thành các hợp chất có hoạt tính sinh học tốt hơn thuộc nhân *quebrachamine* [3].

Theo giả thiết sinh tổng hợp về các ancaloit indol của A. I. Scott [4] thì các ancaloit *vincadifformine*, ψ-*vincadifformine*, *minovine*, *tabersonine*, ψ-*tabersonine*, *catharantine* đều được hình thành ra trong cây đi từ triptamin hoặc tripthophan và hidrat cacbon nhờ vào một loạt phản ứng có sự tham gia xúc tác của enzym, đi qua các tiền chất là *secodin, secodin-A, secodin-B*.

Trong bài này, đã sử dụng giả thuyết sinh tổng hợp của A. I. Scolt [4] để bằng con đường hóa học tổng hợp ra ancaloit vincadifformin và đây cũng là một cách để chứng minh cho sự đúng đắn của giả thuyết sinh tổng hợp của A.I. Scolt. Quy trình tổng hợp được trình bày theo sơ đồ sau:



II - PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP, KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Điều cốt lõi của vấn đề tổng hợp này là điều chế ra được chất có cấu trúc tương tự của secodin-A là 3-oxo-secodin-A (**4**), sau đó bằng phản ứng tự đóng vòng nội phân tử theo kiểu Diels-Alder của hợp chất **4** để đi đến hợp chất kiểu vincadifformin đó là 3-oxovincadifformin (**5**).

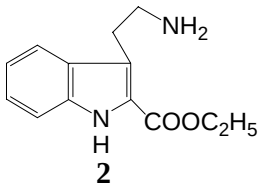
Hợp chất xuất phát của chúng tôi là 2-etoxicarbonyl-triptamin (**2**). Nhìn vào hợp chất khởi đầu **2** và tiền chất 3-oxo-secodin-A (**4**) thì thấy cần phaỉ đưa vào nhóm NH_2 của hợp chất **2**- một nhóm chức năng "dienophil" là nhóm 5-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-piridin-1-yl, mặt khác phải thay thế nhóm etoxicarbonyl ở vị trí C-2 của hợp chất **2** bằng nhóm metoxi-carbonyl-vinylyl để có được phần "dien" cho phản ứng đóng vòng kiểu Diels-Alder — có nghĩa là phải điều chế ra được hợp chất 3-oxo-secodin-A (**4**). Để làm được điều này trước hết cho hợp chất **2** ngưng tụ với hợp chất metyl 4-formyl-hexanoat để được hợp chất **6**, như vậy trong hợp chất **6** đã có phần cấu trúc "dienophil".

Vấn đề tiếp theo là xây dựng phần cấu trúc "dien" trong phân tử **4**, có nghĩa là chuyển hóa nhóm etoxicarbonyl ở C-2 trong phân tử **2** thành nhóm metoxi-carbonyl- vinylyl để được phân tử tiền chất-oxo-secodin-A (**4**). Quá trình chuyển hóa này được thực hiện như sau:

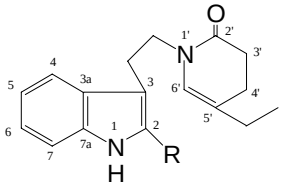
Hợp chất **6** được khử hóa với $LiAlH_4$ trong metanol ở -40°C để được ancol **7**, chất này cho benzoyl hóa với benzoyl clorua thu được este **8**, theo sau đó cho este này tác dụng với natri xianua trong axetonitril để nhận được dẫn xuất nitril **9**. Hợp chất nitril này được thuỷ phân trong dung dịch NaOH 2 N tạo thành axit, tiếp đó cho hợp chất axit này phản ứng với diazometan thu được "hợp chất chìa khóa" **10**.

Từ "hợp chất chìa khóa" **10** này với việc đưa nhóm metylen vào vị trí Há so với nhóm metoxicarbonyl để đi đến tiền chất 3-oxo secodin-A(**4**),hợp chất mới tạo thành không bền này dưới tác dụng của nhiệt ngay lập tức đóng vòng nội phân tử để cho sản phẩm là 3-oxo-vincadifformin (**5**). Việc đưa nhóm metylen vào phân tử **10** để được phân tử **5** được thực hiện theo ba phương pháp sau:

+ Trước hết cho "hợp chất chìa khóa" **10** tác dụng với liti diisopropyl amid (LDA), sau đó với CH_2O thu được ancol **11**, chất này được gia nhiệt trong hỗn hợp toluen + anhidrit axetic, kết quả thu được 3-oxo-vincadifformin (**5**) thông qua tiền chất 3-oxo-secodin-A (**4**).



2



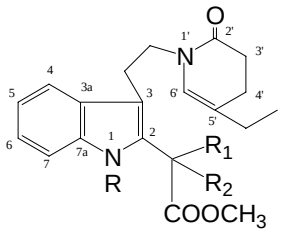
6, R = $COOC_2H_5$

7, R = CH_2OH

8, R = $CH_2OCOC_6H_5$

9, R = CH_2CN

10, R = CH_2COOCH_3



11, R = R_1 = H; R_2 = CH_2OH

12, R = R_1 = H; R_2 = CHO

13, R = R_1 = H; R_2 = $CH_2N(CH_3)_2$

14, R = R_1 = H; R_2 = $CH_2N(CH_3)_3I$

15, R = R_1 = H; R_2 = $CH_2N(CH_3)_3OH$

+ Nếu cho "hợp chất chìa khóa" **10** tác dụng với LDA, sau đó với muối Eschenmoser thì kết quả lại thu được bazơ Mannich **13**, chất này xử lý với CH_3I cho hợp chất **14**, sau đó hợp chất này đem thực hiện quá trình thoái vị Hoffmann cũng đi tới 3-oxo-secodin-A (**4**) và do kết quả của phản ứng tự đóng vòng nội phân tử của hợp chất này mà cũng nhận được 3-oxo-vincadifformin (**5**).

+ Nếu đem "hợp chất chìa khóa" **10** cho tác dụng với natri hidrua, sau đó là với metyl formiat thu được dẫn xuất formyl **12**, chất này khử hóa với $NaBH_4$ trong metanol ở -40°C thu được ancol **11**, ancol này được xử lý với hỗn hợp toluen + anhidrit axetic nóng thu được 3-oxo-vincadifformin (**5**).

Bước cuối cùng trong tổng hợp vincadifformin là khử hóa nhóm C=O amit của phân tử **5** thành nhóm $-CH_2-$ theo phương pháp của S.C. Pakraschi [5] và J. Lemen [6] để nhận được vincadifformin (**1**).

III - THỰC NGHIỆM

Phổ IR của các hợp chất tổng hợp ra được đo trên máy spektromom 2000, phổ ^1H- và ^{13}C-NMR đo trên máy Varian XI. 100A, phổ khối (MS) đo trên máy JEOL-JMS-01-SG-2 (70eV). Sắc ký lớp mỏng điều chế được tiến hành trên tấm Kieselgel 60 PF254-360 rộng 20 x 20 cm, dày 1,5 mm.

• 3-Aminoetyl-2-(etoxicarbonyl)-indol (**2**) [7]

• 3-/2-(5-Etyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidropiridin-1-yl)-etyl/-2-(etoxicarbonyl)-indol (**6**) [8]

• 3-/2-(5-Etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetra hidro piridin-1-yl)-etyl/-2-(hidroximetyl)-indol (**7**)

Ở -40°C trộn 3,5 g (0,87 mmol) $LiAlH_4$ với 80 ml THF khan, sau đó ở nhiệt độ này nhỏ giọt từ từ vào đấy một dung dịch gồm 1,5 g hợp chất **6** đã hòa tan trong 20 ml THF. Khấy ở nhiệt độ này trong vòng 8 h. Sau khi kết thúc phản ứng, cho từ từ vào hỗn hợp phản ứng kể trên 20 ml HCl 2 M. Lọc loại cặn không tan. Cho vào dịch lọc 50 ml H_2O, sau đó chiết với CH_2Cl_2, pha hữu cơ được làm khan và bốc hơi dưới áp suất giảm. Cặn đưa lên tấm sắc ký lớp mỏng điều chế để phân lập (hệ dung môi diclometan:axetonitrin 1:1). Thu được 0,72 g (54%) hợp chất **7**, chất bột màu vàng. Điểm chảy 149 - 151°C.

IR (KBr), ν_{max}, cm^{-1}: 3300 - 3200 (NH indol, OH); 1640 (CO).

MS(m/z): 298(M, 22); 280(11); <u>173</u> (100); 160 (17); 142 (10).

• 2-(Benzoyloxi-metyl)-3-/2-(5-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-yl)-etyl/-indol (**8**)

Hòa tan 14 g (47 mmol) hợp chất **7** trong 500 ml CH_2Cl_2 khan, cho vào đó 10 ml (67 mmol) dietylamin và 0,5 g (4 mmol) 4-dimetylamino-piridin. Làm lạnh hỗn hợp xuống —5°C, sau đó vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 9 ml (75 mmol) benzoyl clorua, khuấy 1 giờ ở -5°C. Khi phản ứng kết thúc cho vào đó 100 ml CH_2Cl_2, chiết hỗn hợp 2 lần với dung dịch $NaHCO_3$ 5%. Pha hữu cơ được làm khan và cất loại dung môi. Thu được 20 g (90%) hợp chất **8** dạng dầu, màu hơi vàng. Để làm mẫu phân tích lấy 1,0 g thô phân lập trên sắc ký bản mỏng điều chế (hệ dung môi benzen:metanol = 10:1,4, R_f = 0,51). Thu được 0,82 g (87,2%) dạng dầu, màu vàng nhạt.

IR (film) ν_{max}, cm^{-1}: 3250 (NH indol); 1710 (CO este); 1640 (CO amit).

MS (m/z): 402 (M,10); 280 (30); 277 (29); 155 (23); 142 (7); 122 (67); <u>105</u> (100); 77 (60); 51 (26).

• 2-(Xiano-metyl)-3-/2-(5-etyl-2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahidropiridin-1-yl)-etyl/-indol (**9**)

Hòa tan 6,4g (13,4 mmol) hợp chất **8** trong 80 ml axetonitrin khan. Cho vào đó 13,0 g kali xianua, khuấy hỗn hợp 1 giờ, ở nhiệt độ 85 - 90°C. Khi phản ứng kết thúc thì cất loại dung môi, cặn còn lại hòa tan vào 80ml diclometan, chiết 3 lần với nước (100, 80, 60 ml). Dịch hữu cơ làm khan với $MgSO_4$, lọc loại chất làm khan, loại dung môi dưới áp suất giảm. Cặn được kết tinh lại trong hỗn hợp ete-axetonitrin. Thu được 3,65g (86,85%) hợp chất **9**, bột tinh thể màu xám. Điểm chảy 151 - 152°C.

IR (KBr), ν_{max}, cm^{-1}: 3100 (NH indol); 2200 (CN); 1610 (CO amit).

MS (m/z): 307 (M, 25); <u>182</u> (100); 169 (25);

142 (13); 138 (34); 126 (13); 115 (13); 110 (46); 84 (14).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 0,90 (3H, t, 7,4Hz, C5'-$CH_2C\underline{H}_3$); 1,94 (2H, q, C5'-$C\underline{H}_2CH_3$); 2,14 (2H, t, J = 7,8Hz, C4'-H_2); 2,45 (2H, m, C3'-H_2); 3,00 (2H, t, J = 7,0Hz, C3-CH_2); 3,68 (2H, t, N1'-CH_2); 3,87 (2H, s, C2-CH_2CN); 5,58 (1H, m, C6'-H); 7,0 - 7,8 (4H, m, aromatic H); 8,5 (1H, brs, N1-H) ppm.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$), δ: 12,21 (C5'-$CH_2\underline{C}H_3$); 15,2 (C2-$\underline{C}H_2$CN); 23,10 (C3-$\underline{C}H_2$); 24,07 (C4'); 26,62 (C5'-$\underline{C}H_2CH_3$); 31,21 (C3'); 46,99 (N1'-$\underline{C}H_2$); 110,98 (C3); 111,19 (C7); 116,84 (CN); 118,56 (C4); 119,81 (C6); 121,71 (C5'); 122,56 (C5); 123,22 (C2); 123,61 (C6'); 127,99 (C3a); 135,94 (C7a); 169,19 (C2') ppm.

• *3-/2-(5-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro--piridin-1-yl)-etyl/-2-(metoxicarbonyl)-metyl-indol* (**10**)

Cho 4,0 g (13,0 mmol) hợp chất **9** vào 50 ml dung dịch NaOH 2 N, đun hồi lưu 5 giờ, để nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó để vào tủ lạnh qua đêm, hôm sau tinh thể tạo ra được lọc, tinh thể được hòa vào 150 ml nước sôi, lọc loại cặn không tan, dịch lọc được axit hóa đến pH = 5 với axit axetic. Tủa tạo ra được lọc, sấy khô thu được 3,4 g (80,1%) bột màu trắng, chất này được hòa tan vào 35 ml diclometan khan, sau đó vừa khuấy vừa cho 100 ml diazometan vào đó, khuấy thêm 1 giờ ở nhiệt độ phòng, khi phản ứng kết thúc thì cất loại bớt dung môi, cặn còn lại kết tinh trong 45 ml petroete, thu được 3,2 g (98,7%) hợp chất **10**, bột màu vàng nhạt. Điểm chảy 88 - 90^{o}C.

IR (KBr), ν_{max}, cm^{-1}: 3400 (NH indol); 1740 (CO este); 1615 (CO amit).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz, C5'-$CH_2C\underline{H}_3$); 1,91 (2H, q, C5'-$C\underline{H}_2CH_3$); 2,13 (2H, t, J = 8 Hz, C4'-H_2); 2,45 (2H, t, C3'-H_2); 2,98 (2H, t, J = 7,1 Hz, C3-CH_2); 3,64 (2H, t, N1'-CH_2); 3,72 (3H, s, $COOCH_3$); 3,8 (2H, s, C2-CH_2); 5,54 (1H, m, C6'-H); 6,95 - 7,7 (4H, m, aromatic H); 8,6 (1H, br, s, N1-H) ppm.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12,22 (C5'-$CH_2\underline{C}H_3$); 23,22 (C3-$\underline{C}H_2$); 24,06 (C4'); 26,60 C5'-$\underline{C}H_2CH_3$)p; 31,22 (C3'); 31,61 (C2-$\underline{C}H_2$); 47,19 (N1'-CH_2); 52,53 (COO$\underline{C}H_3$); 110,21 (C3); 110,87 (C7); 118,30 (C4); 119,27 (C6); 120,94 (C5'); 121,72 (C5); 123,87 (C6'); 127,50 (C2); 128,11 (C3a); 135,78 (C7a); 168,83 (C2'); 171 ($\underline{C}OOCH_3$) ppm.

3-/2-(5-etyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-piridin-1-yl)-etyl/-2-/(hidroximetyl)-(metoxi-carbonyl)-metyl/-indol (**11**).

a, Trong luồng khí argon ở -5^{o}C vừa khuấy vừa nhỏ giọt từ từ 2,5 ml (4,4 mmol) dung dịch 11% n-butyl liti trong hexan vào hỗn hợp gồm 0,8 g (7,3 mmol) diisopropylamin và 5 ml THF, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này 30 phút nữa, sau đó ở -75^{o}C cho từ từ một dung dịch gồm 0,5 g (1,46 mmol) hợp chất **10** đã hòa tan trong 15 ml THF khan vào dung dịch này. Sau khi cho xong để hỗn hợp phản ứng tăng lên -35^{o}C, dẫn luồng khí formandehit vào thời gian 1 giờ, sau đó khuấy thêm 2 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với 20 ml diclometan, sau đó với 15 ml HCl 1 N. Dùng dung dịch NaOH 2 N đưa hỗn hợp phản ứng về pH = 8. Chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khan bằng $MgSO_4$, lọc, dịch lọc cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Cặn cho lên sắc ký lớp mỏng điều chế (hệ dung môi diclometan:metanol 95:5, R_f = 0,3) thu được 0,12 g (23%) chất **11** dầu màu nâu.

IR (film), ν_{max}, cm^{-1}: 3300 (NH indol, OH); 1725 (CO este); 1630 (CO amit).

MS (m/z): 370 (M,18); 352 (32); 246 (20); 245 (100); 232 (52); 227 (66); 215 (87); 214 (37); 202 (31); 170 (65); 154 (19); 144 (19); 138 (20); 110 (21); 84 (14).

b, Trong luồng khí argon nhỏ từ từ dung dịch 1,2 g (3,5 mmol) hợp chất **10** đã hòa tan trong 20 ml benzen vào hỗn hợp 1,2 g (25 mmol) natri hidrua (50% trong dầu parafin) và 20 ml benzen với 75 ml metyl formiat. Khuấy ở 32 - 35^{o}C trong 2 giờ, sau đó dùng axit axetic đưa về pH = 5 rồi dùng dung dịch $NaHCO_3$ 5% đưa về pH = 8. Chiết hỗn hợp với diclometan (100, 50, 30 ml). Dịch chiết diclometan được làm khan, lọc, cất chân không loại dung môi thu được hợp chất **12** (0,8 g, hiệu suất 62%), chất dầu màu vàng. Chất này đem hòa tan trong 30 ml THF, làm lạnh xuống —40^{o}C, vừa khuấy vừa cho 0,8 g (21 mmol) $NaBH_4$ vào, khuấy tiếp 3 giờ. Dùng axit axetic đưa về pH = 8. Chiết hỗn

hợp với diclometan (50, 30, 30 ml), làm khan dịch chiết bằng $MgSO_4$, lọc, cất loại dung môi, cặn còn lại đưa lên tấm sắc ký lớp mỏng điều chế (hệ dung môi diclometan:metanol: benzen:etylaxetat 95:20:15:75).Thu được 0,46g (56,2%) hợp chất **11** (hợp chất này có hằng số vật lý phổ IR giống như **11** điều chế ở trường hợp a, nêu trên).

• 16-(Metoxicarbonyl)-3-oxo-2,16-dide-hidroaspidospermidin (**5**; 3-oxo-vincadifformin.

a, Hòa tan 0,4 g (1,08 mmol) hợp chất ancol **11** vào 16 ml toluen và 8 ml anhidrit axetic và đun hồi lưu liên tục trong 50 giờ, sau đó cất chân không để loại dung môi thừa. Cặn còn lại đưa lên tấm sắc ký tấm mỏng điều chế (hệ dung môi diclometan:metanol 95:5, R_f = 0,5). Thu được 185 mg (48,3%)3-oxo-vincadifformin (**5**).

IR (KBr), ν_{max}, cm^{-1}: 3300 (NH indol); 1680 (CO, este liên hợp); 1650 (CO amit); 1600 (C=C liên hợp).

MS (m/z): 352 (M, 50); 227 (100); 214 (31); 195 (32); 169 (11); 154 (13); 138 (6).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 0,72 (3H, t, J = 6,8 Hz, C18-H_3); 1,00 (2H, q, C19-H_2); 1,2 - 2,5 (6H, m, C6-H_2 + C14-H_2 + C15-H_2); 1,97 (1H, d, J_{gem} = 15,5 Hz, C17-H_A); 2,65 (1H, dd, $J_{long\ range}$= 1,5Hz, C17-H_B); 3,37 (1H, dd, J_{gem} = 11,8 Hz, J_{vic} = 6,3 Hz, C5-H_A); 3,5 (1H, d, J = 1,6 Hz, C21-H); 3,78 (3H, s, $COOCH_3$); 4,17 (1H, ddd, J_{vic} = 7,1 và 1,0 Hz, C5-H_B); 6,7 - 7,35 (4H, m, aromatic H); 9,0 (1H, br, s, N1-H) ppm.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$), δ: 7,50 (C18); 27,98 (C19); 28,76 (C17); 30,07 (C15); 31,14 (C14); 39,45 (C20); 39,98 (C6); 43,08 (C5); 51,06 (COO<u>C</u>H_3); 56,70 (C7); 68,17 (C21); 91,05 (C16); 109,73 (C12); 121,10* (C9); 121,62*(C10); 128,63 (C11); 135,82 (C8); 143,09 (C13); 163,09 (C2); 168,27 (<u>C</u>OOCH_3); 171,51 (C3) ppm.

b, Trong luồng khí argon, ở -5ºC, cho 3,5 ml (3,5 mmol) dung dịch 1 M *n*-butyl liti trong hexan vào một hỗn hợp gồm 1,0 g (0,8 mmol) diisopropylamin và 5 ml tetrahidrofuran (THF), khuấy hỗn hợp này ở -5ºC trong 30 phút, sau đó làm lạnh xuống -75ºC và cho từ từ dung dịch đã chuẩn bị sẵn từ 0,5 g chất **10** với 15 ml THF khan vào, khuấy tiếp 30 phút sau đó cho vào hỗn hợp trên 1,2 g (6,0 mmol) dimetyl-metylen amoni iodua, khuấy thêm 2 giờ ở —75ºC, kế đó cất chân không để loại dung môi, cặn còn lại chứa hợp chất bazơ Mannich **13** được hòa tan bằng 10 ml metanol. Sau đó cho vào hỗn hợp này 7 ml metyl iodua và khuấy ở nhiệt độ phòng 24 giờ, cất chân không loại hết dung môi, cặn còn lại chứa hợp chất **14** được khuấy với 40 ml dung dịch $NaHCO_3$ 5% trong 2 giờ. Chiết hỗn hợp này với diclorometan, dịch chiết được làm khan bằng $MgSO_4$. lọc loại chất làm khan, dịch lọc cất lại dung môi dưới áp suất giảm thu được 0,6 g cặn chứa hợp chất **15**. Cho vào cặn đó 15 ml toluen khan và đun hồi lưu 60 giờ. Cất chân không loại toluene. Phần cặn còn lại được đưa lên tấm sắc ký để phân lập (với hệ dung môi dicloro-metan:metanol 95:5). Thu được 68 mg hợp chất **5** (14% tính từ hợp chất chìa khóa trung gian **10**).

3-Oxo-vincadifformin (**5**) điều chế ra theo cách này có các tính chất vật lý, hóa học cũng như các loại phổ hoàn toàn giống với hợp chất được **5** tổng hợp được trong mục a,

• 16-(Metoxicarbonyl)-2,16-didehidro-aspidospermidin (**1**, vincadifformin)

Hòa tan 0,12 g (0,34 mmol) 3-oxo-vincadifformin (**5**) trong 10 ml hỗn hợp benzen-tetrahidrofuran 1:1; cho vào đó 0,15 g (0,68 mmol) P_2S_5, đun hồi lưu 5 giờ, để nguội, lọc, loại chất rắn. Dịch lọc bốc hơi dưới áp suất giảm, cặn còn lại 135 mg là 3-oxo-vincadifformin (điểm chảy 205 - 209ºC, mầu vàng) được hòa tan trong 6 ml THF, cho vào đó 2ml metyl iodua, lắc đều và để yên qua đêm ở nhiệt độ phòng, hôm sau bốc hơi dung môi dưới áp suất giảm, cặn hòa tan vào 10 ml metanol, làm lạnh hỗn hợp xuống —5ºC, vừa khuấy vừa cho vào đó 130 mg natri bo hidrua, khuấy thêm ở nhiệt độ này 30 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng 1,5 giờ. Khi phản ứng kết thúc cho vào hỗn hợp 10 ml nước lạnh, chiết hỗn hợp với diclometan (30, 20, 15 ml). Pha hữu cơ được làm khan, lọc, bốc hơi dung môi dưới áp suất giảm. Cặn còn lại đưa lên sắc ký lớp mỏng thực nghiệm để phân lập (hệ dung môi benzen :hexan: metanol 10:1:0,5; R_f = 0,7). Thu được 65 mg (54%) vincadifformin (**1**), kết tinh trong etanol. Tinh thể màu trắng. Điểm chảy 122 -

124°C (Tài liệu 124 - 125°C [9]).

IR (KBr), ν_{max}, cm^{-1}: 3410 (NH indol); 1675 (CO este liên hợp); 1600 (C=C).

MS(m/z): 338 (M,31); 227 (5); 214 (5); 195 (40; 168 (6); 167 (8); 124 (100); 111 (7).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), δ: 0,62 (3H, m, C20-$CH_2C\underline{H_3}$); 3,40 (1H, d, J = 1,6 Hz, C21-H);.3,78 (3H, s, $COOC\underline{H_3}$); 6,70 - 7,35 (4H, m, aromatic H); 8,9 (1H, brs, NH indol) ppm.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$), δ: 7,14 (C18); 22,17 (C14); 25,70 (C17); 29,35 (C19); 32,94 (C15); 38,24 (C20); 45,29 (C6); 50,67 (C5); 50,90 ($COO\underline{C}H_3$); 51,78 (C3); 55,53 (C7); 72,65 (C21); 92,64 (C16); 109,36 (C12); 120,51 (C10); 121,10 (C9); 7,47 (C11); 137,94 (C8); 143,35 (C13); 167,75 (C2); 169,14 ($\underline{C}OOCH_3$) ppm

IV - KẾT LUẬN

Bằng một số phương pháp chúng tôi đã thành công đi đến hợp chất kiểu secodin-A và qua đó bằng phản ứng đóng vòng nội phân tử đã tổng hợp toàn phần được 3-oxo-vincadifformin va sau đó là vincadifformin.

Qua việc thành công tổng hợp 3-oxo-vincadifformin chúng tôi một lần nữa lại chứng minh cho giả thuyết sinh tổng hợp đúng đắn của A. I. Scott.

Công trình được hoàn thành nhờ sự tài trợ của Chương trình Khoa học Cơ bản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. Gesset, et al. Ann. Pharm. Fr., 20, 488 (1962).
2. C. Djerassi, et al. Tetrahedron Lett., 6, 235 (1962).
3. W. Klyne, et al. Helv. Chim. Acta, 58, 443 (1965).
4. A. I. Scott. Bioorg. Chem., 3, 398 (1974).
5. E. Ali, Chakraborty, S. C. Pakrashi. Heterocycles, 19, 1367 (1982).
6. J. Y. Laronze, J. Lemen. Tetrahedron Lett. 491 (1974).
7. Szantay Cs. et al. Synthesis, 1974, 354 (1979).
8. M. Kiss. Muszaki doctori ertekezes (1983).
9. M. E. Kuehne, et al. J. Org. Chem., 44, 1063 (1979).