

TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT AMIT CỦA 3 α -HYDROXY-LUP-20(29)-EN-23,28-DIOIC AXIT CHIẾT TÁCH TỪ CÂY CHÂN CHIM

Đến Tòa soạn 20-4-2006

TRẦN VĂN LỘC, TRẦN VĂN SUNG

Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

SUMMARY

Starting from 3 α -hydroxy-lup-20(29)-ene-23,28-dioic acid, isolated with high yield from the plant Schefflera octophylla (Lour.) Harms (Araliaceae), a series of amide esters and amide acids have been synthesized. All the synthesized compounds are new. Their structures were determined by the IR, MS and NMR spectroscopic method.

I - MỞ ĐẦU

Trong quá trình nghiên cứu sàng lọc các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học từ thực vật Việt Nam chúng tôi đã phân lập chất 3 α -hydroxy-lup-20(29)-en-23,28-dioic axit (**1**) từ cây chân chim [*Schefflera octophylla* (Lour.) Harms] với hiệu suất cao (5-7%) [1]. Trong một bài báo trước đây [2] chúng tôi đã công bố về việc tổng hợp một số dẫn xuất este của chất **1**. Trong bài này chúng tôi thông báo việc tổng hợp và xác định cấu trúc của một số dẫn xuất amit của chất này.

II - THỰC NGHIỆM

SKLM phân tích được tiến hành trên bản nhôm tráng sẵn silicagel Merck 60 PF 254 có độ dày 0,2 mm với các hệ dung môi thích hợp, dùng thuốc thử là vanilin-H₂SO₄ có hơi nóng hoặc hơi iốt. Phân lập sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột với chất hấp phụ là silicagel Merck. Đo điểm chảy trên máy Boetius HMK (Cộng hòa liên bang Đức).

Phổ hồng ngoại được đo dưới dạng viên nén KBr hoặc trong CHCl₃ trên máy IFS28,

phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trên máy VARIAN GEMINI 2000-300, 300 MHz cho ¹H và 75 MHz cho ¹³C trong CDCl₃ hoặc CD₃OD. Chất chuẩn TMS cho ¹H-NMR, tín hiệu dung môi nội chuẩn cho ¹³C-NMR. Phổ EI-MS, ESI-MS đo trên máy Finnigan MAT TSQ7000 (4,5KV). Độ quay cực [α]_D đo trên máy Dip-1000 Digital Polarimeter Ver.1.00.19.

1. Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất 3 α -axetoxylup-20(29)-en-23,28-dioic axit 23-amit este 3 - 10

Lấy 528 mg **1** (1 mmol) hoà tan trong 20ml C₆H₆ khan, cho vào 0,53 ml (6,0 mmol) oxalylchlorit. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng 18 giờ. Cất loại C₆H₆ và oxalylchlorit dư dưới áp suất giảm, chất rắn còn lại trong bình được hoà tan trong 40 ml CH₂Cl₂ thêm vào 6mmol trietylamin và 1 mmol axit amin etyleste hydroclorua hoặc axit amin metyleste hydroclorua. Khuấy tiếp 20 giờ ở nhiệt độ phòng thì phản ứng kết thúc (kiểm tra trên SKLM). Hỗn hợp phản ứng được rửa 3 lần với nước, làm khan bằng Na₂SO₄ và cất loại dung môi thu được chất rắn. Đem tách trên cột silicagel với hệ dung môi thích hợp *n*-

hexan/EtOAc, kết tinh lại ta thu được các chất **3 - 10**.

2. Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất 3 α -axetoxy-lup-20(29)-en-23,28-dioic axit 28-amit este **19 - 26**

Lấy 486 mg (1 mmol) chất **1a** hoà tan trong 20 ml C₆H₆ thêm vào 0,71 ml (8,0 mmol) oxalylclorit và khuấy ở nhiệt độ phòng 15 giờ. Loại C₆H₆ và oxalylclorit dư dưới áp suất giảm. Cặn còn lại được hoà tan trong 40 ml CH₂Cl₂, thêm vào đó 70 mmol trietylamin và 3,5 mmol axit amin metyl hoặc etyleste hydroclorua và khuấy 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa với H₂O nhiều lần đến trung tính, làm khan bằng Na₂SO₄. Quay cất dung môi, kết tinh lại, thu được các chất sạch **19 - 26**.

Thủy phân các chất **3 - 10** và **19 - 26** bằng KOH 8% trong tetrahydrofuran/MeOH/H₂O (10:5:2) 72 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó trung hoà với HCl 5% tới pH = 4, chiết bằng EtOAc hoặc n-butanol, cất loại dung môi và kết tinh lại thu được các chất **11 - 18** và **27 - 34**.

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trong phân tử của chất **1** có hai nhóm chức axit cacboxylic (C-23 và C-28) bởi vậy khi tác dụng với các axit amin bậc một, theo lý thuyết sẽ có 3 nhóm chất được tạo thành. Nhóm thứ nhất có cấu trúc 23-CONHR, 28-COOH; nhóm thứ hai là 23-COOH, 28-CONHR; nhóm thứ ba là 23-CONHR, 28-CONHR [2]. Chúng tôi đã tìm được điều kiện phản ứng để lần lượt thu được ba sản phẩm trên là sản phẩm chính của phản ứng. Sau đây chúng tôi trình bày phương pháp tổng hợp dãy sản phẩm thuộc nhóm thứ nhất và nhóm thứ hai.

1. Tổng hợp các sản phẩm có cấu trúc 23-CONHR, 28-COOH

a) Phản ứng được thực hiện theo sơ đồ 1

Chất **1** phản ứng với oxalylclorit sẽ thu được clorua axit **2**. Khi cho chất **2** tác dụng với hydroclorua của các axit amin ankyleste với sự có mặt của trietylamin theo tỉ lệ mol 1:1 sẽ thu được sản phẩm 23-CONHR, 28-COOH.

Do chất **2** có nhóm 23-COOH gần nhóm hydroxyl nên hoạt tính phản ứng của nhóm này mạnh hơn nhóm 28-COOH. Trong điều kiện tỉ lệ chất tham gia phản ứng là 1:1 (theo mol) thì nhóm 23-COOH sẽ được amit hóa là chính.

Chất **1** và oxalylclorit phản ứng ở điều kiện thường, cất loại dung môi và tác nhân dư để thu chất **2**. Chất **2** không cần tinh chế mà cho phản ứng tiếp với axit amin ankyleste hydroclorua trong dung môi diclometan/trietylamin ở nhiệt độ phòng. Theo cách đó chúng tôi đã tổng hợp và xác định cấu trúc của các amit **3 - 10**.

Chất 3. Phổ EI-MS cho tín hiệu m/z = 613 [M]⁺ ứng với công thức cộng C₃₆H₅₅NO₇.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR có một dublet ở δ = 6,33 ppm (J = 4,95 Hz) của nhóm NH amit. Phổ ¹³C-NMR và phổ APT của **3** cho tín hiệu của 36 nguyên tử cacbon, trong đó có 23 nguyên tử cacbon bậc 2 và bậc 4; 13 nguyên tử cacbon bậc 1 và bậc 3. Phổ ¹³C-NMR cũng cho các tín hiệu: δ /ppm = 175,0 (C-23), 75,0 (C-3), 49,7 (C-4), 46,1 (C-5), 17,2 (C-24), đồng thời xuất hiện một tín hiệu của nhóm este ở 170,2 ppm. Khi so sánh với phổ ¹³C-NMR của chất **2** được đo trong cùng dung môi CDCl₃, chúng tôi nhận thấy các vùng lân cận C-23 có sự thay đổi rõ nét còn ở các vùng gần C-28 hầu như không có sự thay đổi đáng kể. Độ dịch chuyển hóa học ở các vùng lân cận C-23 có sự tăng giảm như sau so với chất **2**: $\Delta\delta$ = -7,0 ppm (C-23), +0,4 ppm (C-3), +0,5 ppm (C-4), +1,3 ppm (C-5), và +0,5 ppm (C-24). Phổ HMBC cũng phù hợp với cấu trúc dự kiến. Kết hợp phổ EI-MS, phổ hồng ngoại, phổ ¹H-, ¹³C-NMR và phổ HMBC có thể kết luận nhóm axit cacboxylic C-23 tham gia phản ứng với glycin etyleste hydroclorua để tạo thành sản phẩm chính là chất **3**. Tương tự như trên chúng tôi đã xác định được cấu trúc hóa học của các chất **4 - 10**.

Thủy phân các chất **3 - 10** bằng KOH (8%) trong tetrahydrofuran/MeOH (2:1), hỗn hợp phản ứng khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, xử lý sản phẩm sẽ thu được các chất diaxit **11 - 18**.

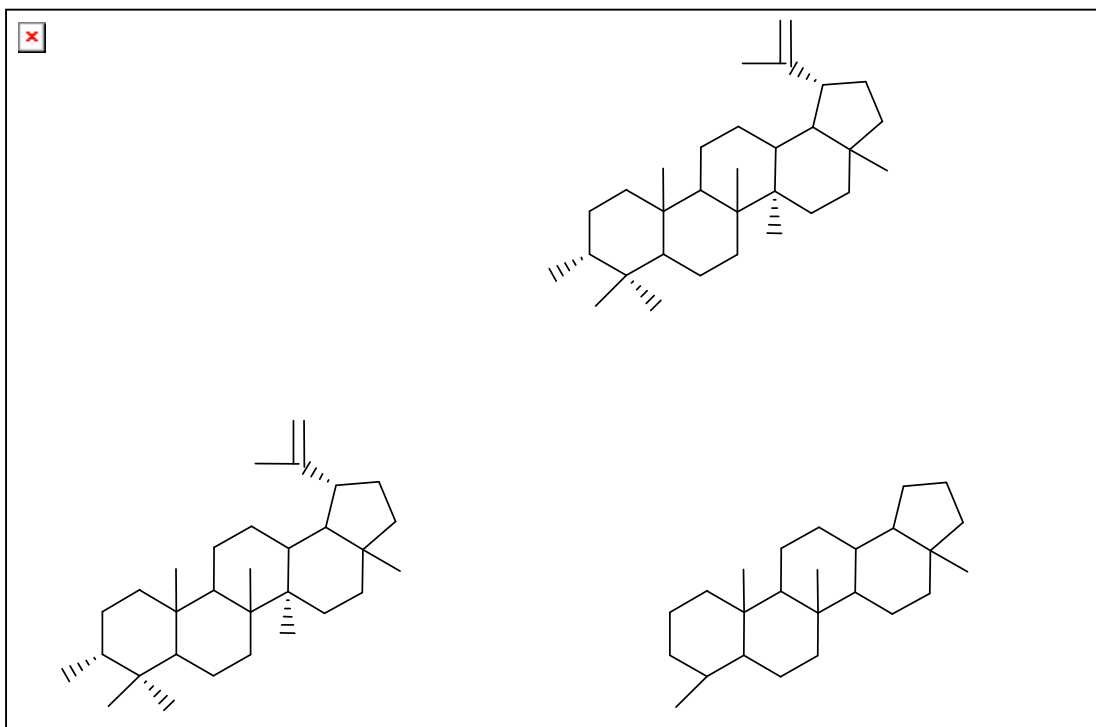
Chất 11. Phổ hồng ngoại: ν_{KBr}^* 3426,0 (NH), 1717,6 (tù, COOH) và $1636,0 \text{ cm}^{-1}$ (tù, amit).

Phổ EI-MS cho tín hiệu $m/z = 557 [M]^+$ ứng với công thức cộng $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_6$.

Trong phổ $^{13}\text{C-NMR}$ không thấy tín hiệu của nhóm axetyl và nhóm metyleste, có xuất hiện tín hiệu của nhóm axit cacboxylic 179,7

ppm (C-23). Kết hợp phổ hồng ngoại, phổ EI-MS, $^1\text{H-}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ chúng tôi nhận thấy nhóm axetyl và nhóm metyleste đã bị thủy phân để tạo thành chất 3 α -hydroxy-lup-20(29)-en-23,28-dioic axit, 23-L-alanin-amit **11**.

Tương tự như trên chúng tôi đã xác định được cấu trúc hóa học của các chất **12 - 18**.



Sơ đồ 1: Tổng hợp các sản phẩm có cấu trúc 23-CONHR, 28-COOH

3. R = Gly-OEt	4. R = L-Ala-OMe	11. R ₁ = Gly-OH	12. R ₁ = L-Ala -OH
5. R = L-Leu-OMe	6. R = L-Phe-OEt	13. R ₁ = L-Leu -OH	14. R ₁ = L Phe -OH
7. R = L-Glu(OMe) ₂	8. R = L-Tyr-OMe	15. R ₁ = L-Glu -OH	16. R ₁ = L-Tyr -OH
9. R = L-Trp-OMe	10. R = L-Met-OMe	17. R ₁ = L-Trp -OH	18. R ₁ = L-Met -OH

2. Tổng hợp các sản phẩm có cấu trúc 23-COOH, 28-CONHR

a) Phản ứng được thực hiện theo sơ đồ 2

Khi cho tritependioic axit **1a** phản ứng với oxalylchlorid với thời gian ngắn hơn thì thu được sản phẩm lacton **2a**. Chất **2a** được cho phản ứng với các axit amin ankyleste hydrochlorua sẽ thu được các chất 28-amit lacton **19 - 26**. Thủy phân các chất 28-amit lacton trong môi trường kiềm sẽ thu được các

chất có cấu trúc 23-COOH, 28-CONHR **27-34**.

Chất 19. Phổ hồng ngoại có đỉnh hấp thụ ở ν_{KBr}^* 3468,1 (NH), 1810,1 (lacton vòng 4) 1739,0 (este cacbonyl) và $1663,2 \text{ cm}^{-1}$ (tù, amit cacbonyl).

Phổ khối va chạm electron (EIMS) cho pic ion phân tử ở: $m/z = 553[M]^+$ ($\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{NO}_5$) với cường độ mạnh.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ có một triplet ở $\delta = 6,19$ ppm

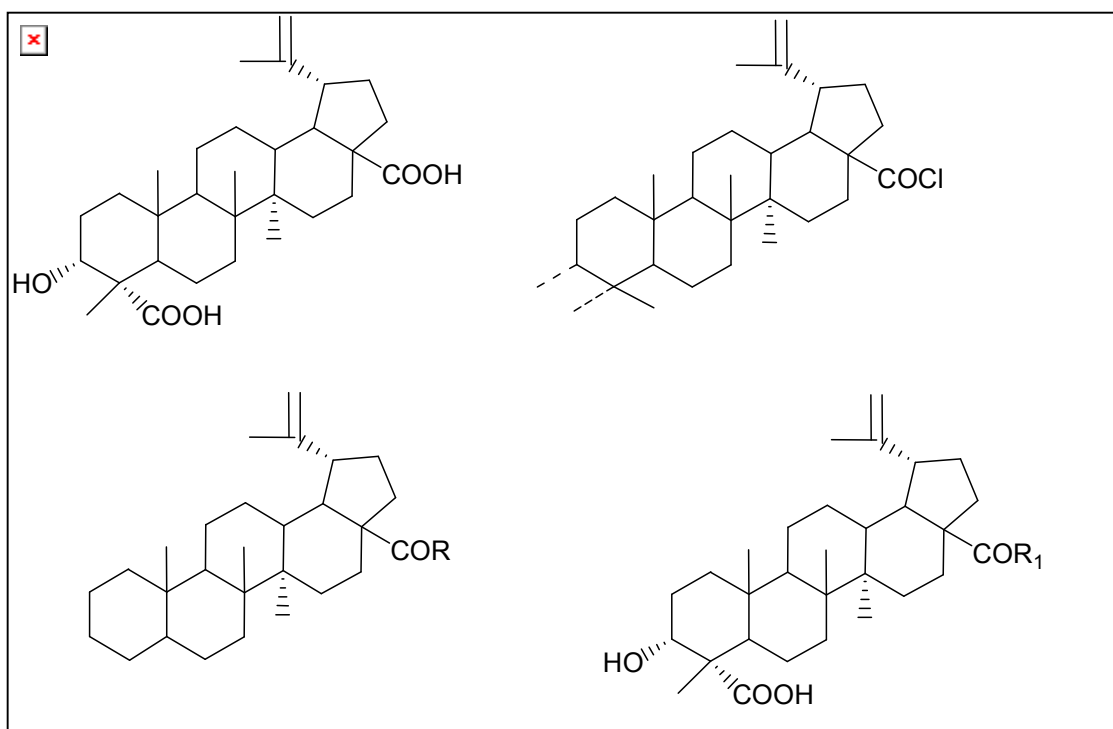
($J = 5,5$ Hz) của nhóm NH-amit. Phổ ^{13}C -NMR có đóng góp quan trọng cho việc xác định cấu trúc của chất **19**. Ta thấy trong phổ ^{13}C -NMR và phổ APT của **19** có tín hiệu của 34 nguyên tử cacbon trong đó có 22 nguyên tử cacbon bậc 2 và bậc 4, 12 nguyên tử cacbon bậc 1 và bậc 3. Các dữ liệu phổ phù hợp với cấu trúc amit của chất **19**. Tương tự như trên chúng tôi đã xác định được cấu trúc hóa học của các chất **12 - 18**.

Thủy phân **19 -26** bằng KOH 8% trong tetrahydrofuran/MeOH/H₂O, 72 giờ ở nhiệt độ phòng sẽ thu được sản phẩm mong muốn **27 - 34**.

Chất 27. Phổ EI-MS cho pic ion phân tử ở: $m/z = 543$ [M]⁺ ($\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{NO}_6$).

Phổ ^{13}C -NMR và phổ APT của chất **27** chỉ còn tín hiệu của 32 nguyên tử cacbon, trong đó có 20 nguyên tử cacbon bậc 2 và bậc 4, 12 nguyên tử cacbon bậc 1 và bậc 3. Nhóm etyleste đã bị thủy phân và vòng lacton đã bị mở để tạo thành chất 3 α -hydroxy-lup-20(29)-en-23,28-dioic axit-28-glycin amit **27**.

Dựa vào các phương pháp phân tích phổ khối EI-MS, ESI-MS, phổ hồng ngoại và cộng hưởng từ hạt nhân ^1H -, ^{13}C -NMR chúng tôi đã xác định được cấu trúc hóa học của các sản phẩm **28 - 34**.



Sơ đồ 2: Tổng hợp các sản phẩm có cấu trúc 23-COOH, 28-CONHR

19. R = Gly-OEt	20. R = L-Ala-OMe	27. R ₁ = Gly-OH	28. R ₁ = L-Ala-OH
21. R = L-Leu-OMe	22. R = L-Phe-OEt	29. R ₁ = L-Leu-OH	30. R ₁ = L-Phe-OH
23. R = L-Glu(OMe) ₂	24. R = L-Tyr-OMe	31. R ₁ = L-Glu-OH	32. R ₁ = L-Tyr-OH
25. R = L-Trp-OMe	26. R = L-Met-OMe	33. R ₁ = L-Trp-OH	34. R ₁ = L-Met-OH

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- G. Adam, M. Lischewski, H. V. Phiet, A. Preiss, J. Schmidt, Tran Van Sung. *Phytochemistry*, Vol. 21, P. 1388 (1982).
- Trần Văn Lộc, Trần Văn Sung. *Tạp chí Hóa học* đã nhận đăng.

**Synthesis of amides of 3 α -hydroxy-lup-20(29)-ene-23,28-dioic acid isolated from
Schefflera octophylla (Lour.) Harms**