

TỔNG HỢP MỘT SỐ XETON α,β -KHÔNG NO ĐI TỪ 3-AXETYL-4-HIDROXI-1-METYLQUINOLIN-2(1H)-ON

Dương Ngọc Toàn

Trường Đại học Sư phạm - ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Các xeton α,β -không no với nhiều hoạt tính quý đã và đang được nhiều nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu. Trong bài này, tác giả trình bày kết quả tổng hợp một số xeton α,β -không no mới đi từ *N*-metylanilin. Chất trung gian 3-axetyl-4-hidroxi-1-metylquinolin-2-(1H)-on được tổng hợp bằng phản ứng đóng vòng của *N*-metylanilin với diethylmalolat. Sản phẩm sau đó đã được biến đổi bởi sự ngưng tụ với andehit thơm để tạo thành một loạt các xeton α,β -không no mới (5 hợp chất). Cấu trúc của các sản phẩm này đã được xác nhận bởi các phương pháp phổ IR, NMR.

Từ khóa: *metylquinolin; andehit; α,β -không no; ngưng tụ; cấu trúc.*

Ngày nhận bài: 21/10/2019; Ngày hoàn thiện: 28/4/2020; Ngày đăng: 04/5/2020

SYNTHESIS OF SOME α,β -UNSATURATED KETONES FROM 3-ACETYL-4-HYDROXY-1-METHYLQUINOLIN-2(1H)-ONE

Duong Ngoc Toan

TNU - University of Education

ABSTRACT

α,β -unsaturated ketones with many valuable activities have been interested in many scientists around the world. In this paper, the synthesis of some new α,β -unsaturated ketones from *N*-methylaniline is reported. The 3-acetyl-4-hydroxy-1-methylquinolin-2-(1H)-on intermediate was synthesized by the *N*-methylaniline ring forming reaction with diethylmalonate. The product was then modified by condensing with aromatic aldehydes to form a series of new α,β -unsaturated ketones (5 compounds). The structure of these products was confirmed by IR and NMR spectroscopy methods.

Keywords: *methylquinolin; aldehydes; α,β -unsaturated ketones; condensation; structure.*

Received: 21/10/2019; Revised: 28/4/2020; Published: 04/5/2020

1. Giới thiệu

Các dẫn xuất quinolin đã được nhiều nhà khoa học trên thế giới công bố với nhiều hoạt tính rất thú vị như hoạt tính chống lao [1], kháng nấm [2] và ức chế nhiều dòng tế bào ung thư [3, 4, 5]. Các xeton α,β - không no là các chất mà trong phân tử của chúng có chứa nhóm vinyl xeton ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$), đây là nhóm hoạt động hóa học rất phong phú, đa dạng về hoạt tính sinh học, đặc biệt các hợp chất có chứa nhân dị vòng, trong đó có dị vòng quinolin. Các hoạt tính như kháng khuẩn, chống nấm, diệt cỏ dại và trừ sâu, chống ung thư gan, phổi... đã được đề cập trong nhiều công trình nghiên cứu trước đây [6, 7, 8, 9, 10]. Để góp phần vào việc tổng hợp các xeton α,β - không no mới, chúng tôi nghiên cứu tổng hợp các xeton α,β - không no đi từ 3-axetyl-4-hidroxi-1-metylquinolin-2-(1H)-on.

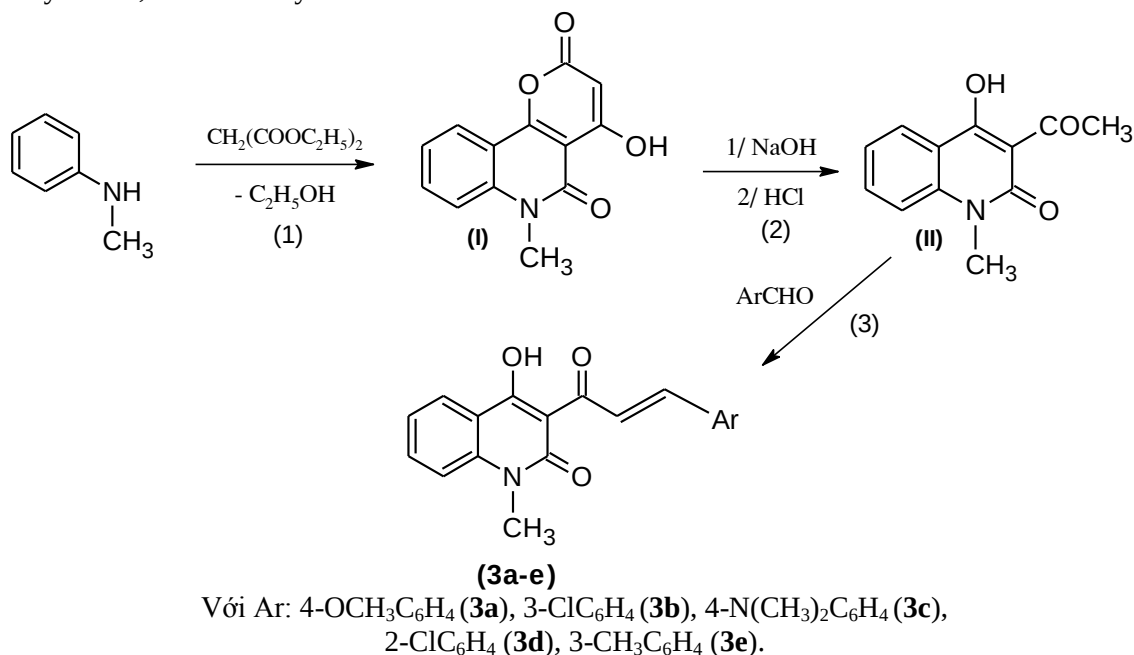
2. Thực nghiệm

Các xeton α,β - không no được tổng hợp theo hình 1.

Giai đoạn (1): Cho vào bình cầu 10,7 ml *N*-metyllalanin, 32 ml diethylmalonat và 50 ml

diphenylete. Lắp cột Vigor 20 cm và sinh hàn thẳng, đun sôi hỗn hợp phản ứng 5 giờ, đồng thời cất loại etanol. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến khi có kết tủa tạo thành, thêm vào hỗn hợp 50 ml dioxan và ete để loại hết diphenylete. Sản phẩm thu được là các tinh thể hình kim, màu vàng và có $t_{nc}^{\circ} = 220^{\circ}\text{C}$.

Giai đoạn (2): Cho vào bình cầu huyền phù của 25 g piranoquinolin tổng hợp được ở trên (0,103 mol) trong 321 ml glixerol và 32,1 ml dung dịch NaOH 40% (0,515 mol). Đun sôi hỗn hợp phản ứng trong vòng 1 giờ, để nguội rồi rót vào 642 ml nước lạnh. Trung hòa dung dịch bằng 51 ml HCl đặc cho đến khi kết tủa tách ra hoàn toàn (đến môi trường axit). Lọc hút và rửa sạch kết tủa bằng nước. Làm khô ở nhiệt độ 80°C và sau đó kết tinh lại bằng dung môi etanol thu được chất rắn (II) màu vàng tươi, hiệu suất 84%. Phổ IR (ν , cm^{-1}): 1656 (ν_{CO} lactam), 1606 (ν_{CO} liên hợp), 3291 (ν_{OH}). Phổ ^1H NMR (δ : ppm, J : Hz): 2,70 (3H, s, COCH_3); 3,53 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$); 7,31 (1H, t, $J=8,0$, H-6); 7,50 (1H, d, $J=8,0$, H-5); 7,79 (1H, m, H-7); 8,06 (1H, q, $J=8,0$ và 1,5, H-8); 16,85 (1H, s, OH).

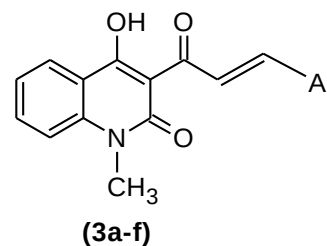


Hình 1. Sơ đồ tổng hợp các xeton α,β - không no đi từ 3-axetyl-4-hidroxi-1-metylquinolin-2-(1H)-on

Giai đoạn (3): Đun hồi lưu 40-60 giờ hỗn hợp của 3-axetyl-4-hidroxi-1-metylquinolin-2-(1H)-on với andehyde thơm theo tỉ lệ mol 1:1 trong dung môi etanol và 4 giọt piperidine làm xúc tác. Sản phẩm phản ứng được tạo thành trong quá trình đun hồi lưu và tách ra ở dạng kết tủa. Kết tủa tách ra có thể kết tinh lại từ hỗn hợp dung môi *N,N*-dimetylformamit:etanol (1:1) đến khi trên sắc kí bản mỏng silicagel cho một vết tròn gọn.

Kết quả tổng hợp các xeton α,β - không no được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Dữ liệu vật lí của các xeton α,β - không no từ 3-axetyl-4-hidroxi-1-metylquinolin-2-(1H)-on



Hợp chất	Ar	$t_{nc}^{\circ}, ^{\circ}C$	R_f^*	H (%)	IR (cm^{-1})			
					ν_{CO} lacton	ν_{CO} liên hợp	ν_{OH}	$\delta_{CH=}$
3a	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	178-179	0,70	85	1643	1599	3103	980
3b	3-ClC ₆ H ₄	168-169	0,68	78	1650	1623	3102	983
3c	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	256-257	0,72	83	1636	1595	3110	979
3d	2-ClC ₆ H ₄	176-177	0,66	82	1646	1621	3103	977
3e	3-CH ₃ C ₆ H ₄	169-170	0,78	79	1633	1630	3110	980

(*Bản mỏng silicagel, hệ dung môi *n*-hexane:ethylacetate 5:3 theo thể tích)

Phổ hồng ngoại của các hợp chất được đo dưới dạng viên nén với KBr trên máy FTS-6000; Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trong dung môi DMSO-*d*₆ trên máy BRUKER XL-500 tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

3. Kết quả và thảo luận

Trên phổ hồng ngoại của các xeton α,β -không no đều thấy xuất hiện các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm cacbonyl lacton ở vùng 1633-1650 cm^{-1} và nhóm CO liên hợp ở vùng 1595-1630 cm^{-1} , đặc biệt có đỉnh hấp thụ ở vùng 977-986 cm^{-1} đặc trưng cho dao động biến dạng không phẳng của nhóm vinyl ở cấu hình *trans* (xem bảng 1).

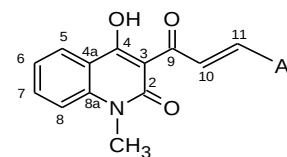
Phổ cộng hưởng từ proton (¹H NMR) của xeton α,β - không no thấy xuất hiện một đôi doublet với dạng hiệu ứng mái nhà nằm trong vùng 7,87 – 8,61 ppm với hằng số tương tác

spin- spin là $J=15,5-16,0$ Hz, điều này xác định cấu hình của nhóm vinyl là *trans*. Ngoài ra trên phổ cũng xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hoá học của các proton khác có mặt trong phân tử.

Trên phổ ¹H NMR của các hợp chất tổng hợp được chúng tôi nhận thấy không xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm –OH trong hợp phần quinolin, chúng tôi cho rằng có sự tạo thành liên kết hydro nội phân tử giữa proton nhóm –OH này với nguyên tử O của nhóm C=O trong nhóm vinyl xeton ngay bên cạnh tạo vòng 6 cạnh, vì vậy proton này chuyển dịch về vùng trường thấp và không xuất hiện trên phổ đồ.

Các dữ kiện phổ hồng ngoại kết hợp với phổ cộng hưởng từ hạt nhân đã khẳng định đúng cấu tạo của các xeton α,β - không no tổng hợp được (**3a-e**).

Bảng 2. Dữ kiện phổ 1H NMR của một số xeton α,β - không no đi từ 6-axetyl-5-hidroxi-4-metylcumarin



Hợp chất	Ar	Phổ 1H NMR: δ ppm (J Hz)			
		H-10, H-11	Các proton H-5, H-6, H-7, H-8	Các proton vòng Ar	N-CH ₃
3a		8,52 và 7,95 (J=15,5)	8,14 (1H, d, H-5, J=8,0); 7,80 (1H, t, H-7, J=8,0); 7,55 (1H, d, H-8, J=8,0); 7,33 (1H, t, H-6, J=8,0).	7,73 (2H, d, H-14, H-16, J=8,5); 7,06 (2H, d, H-13, H-17, J=8,5); 3,83 (3H, s, OCH ₃).	3,59 (3H, s)
			8,17 (1H, dd, H-5, J=8,0 và 1,5);		
3b		8,57 và 7,87 (J=16,0)	7,81 (1H, t, H-7, J=8,0 và 1,5); 7,56 (1H, d, H-8, J=8,0); 7,34 (1H, t, H-6, J=8).	7,76 (1H, s, H-13); 7,70 (1H, m, H-16); 7,51 (2H, m, H-15, H-17).	3,62 (3H, s)
3c		8,43 và 7,94 (J=15,5)	8,10 (1H, d, H-5, J=8,0); 7,75 (1H, t, H-7, J=8,0); 7,50 (1H, d, H-8, J=8,0); 7,28 (1H, t, H-6, J=8,0).	7,58 (2H, d, H-14, H-16, J: 8,5); 6,77 (2H, d, H-13, H-17, J: 8,5); 3,02 (6H, s, N(CH ₃) ₂)	3,56 (3H, s)
3d		8,61 và 8,13 (J=15,5)	8,17 (1H, m, H-5); 7,84 (1H, t, H-7, J=7,5); 7,50 (1H, m, H-8); 7,36 (1H, t, H-6, J=7,5).	7,90 (1H, m, H-14); 7,59 (2H, m, H-15, H-16); 7,51 (1H, m, H-17).	3,60 (3H, s)
3e		8,57 và 7,88 (J=16,0)	8,13 (1H, d, H-5, J=8,0); 7,80 (1H, t, H-7, J=8,0); 7,51 (1H, d, H-8, J=8,0); 7,37 (1H, t, H-6, J=8,0).	7,53 (2H, d, H-13, H-17); 7,30 (2H, m, H-15, H-16); 2,36 (3H, s, CH ₃).	3,58 (3H, s)

4. Kết luận

Bằng phản ứng của các andehit thơm với 3-axetyl-4-hidroxi-1-metylquinolin-2-(1H)-on đã tổng hợp được 05 hợp chất xeton α,β - không no. Cấu tạo của các sản phẩm đã được xác nhận bằng các phương pháp phổ IR, NMR.

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]. G. C. Muscia, J. P. Carnevale, A. Luczywo, M. V. Peláez, and S. E. Asís, "Synthesis, anti-tuberculosis activity and QSAR study of 2,4-diarylquinolines and analogous polycyclic derivatives," *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 12, no. 7, pp. 932-945, 2019.
- [2]. C. K. Ryu, Y. H. Kim, J. H. Nho, J. A. Hong, and A. Kim, "Synthesis and antifungal activity of furo[2,3-f]quinolin-5-ols," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 21, no. 3, pp. 952-955, 2011.
- [3]. C. Karthikeyan, H. Amawi, A. G. Viana, L. Sanglard, N. Hussein, M. Saddler, C. R. Ashby Jr, N. S. H. N. Moorthy, P. Trivedi, and A. K. Tiwari, "1H-Pyrazolo[3,4-b]quinolin-3-amine derivatives inhibit growth of colon cancer cells via apoptosis and sub G1 cell cycle arrest," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 28, no. 13, pp. 2244-2249, 2018.
- [4]. S. Hu, Y. Jin, Y. Liu, M. Ljungman, and N. Neamati, "Synthesis and mechanistic studies of quinolin-chlorobenzothioate derivatives with proteasome inhibitory activity in pancreatic cancer cell lines," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 158, pp. 884-895, 2018.
- [5]. W. B. Kuang, R. Z. Huang, J. L. Qin, X. Lu, Q. P. Qin, B. Q. Zou, Z. F. Chen, H. Liang, and Y. Zhang, "Design, synthesis and pharmacological evaluation of new 3-(1H-benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1H)-one derivatives as potential antitumor agents," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 158, no. 5, pp. 884-895, 2018.
- [6]. N. T. Duong, "Study on synthesis and metabolism of some unsaturated α,β -ketones from acetyl derivatives of coumarin and chromone rings," Doctoral thesis, Hanoi University of Science, VNU Hanoi, 2015.
- [7]. Y. Nakamura et al., "A tropical ginger sesquiterpene, activates phase II drug metabolizing enzymes," *FEBS Lett.*, vol. 572, no. 1-3, pp. 245-250, 2004.
- [8]. M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, and S. Akai, "Mo-Au Combo Catalysis for Rapid 1,3-Rearrangement of Propargyl Alcohols into α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds," *Org. Lett.*, vol. 10, pp. 1867-1870, 2008.
- [9]. H. M. F. Madkour, "Reactions with 2-Methyl-8-phenyl-benzopirane-4-one and Its Derivatives," *Rev. Roum. Chim.*, vol. 38, pp. 1117-1125, 1993.
- [10]. P. P. Valenta, N. A. Drucker, J. W. Bode, and P. P. J. Walsh, "Simple One-pot Conversion of Aldehydes and Ketones to Enals," *Org. Lett.*, vol. 11, pp. 2117-2119, 2009.