

TỔNG HỢP MỘT SỐ 2-ARYL-4-(4'-HIĐROXI-N-METYLQUINOLIN-2'-ON-3'-YL) - 2,3-DIHIĐRO-1H-1,5-BENZODIAZEPIN

SYNTHESIS OF SOME 2-ARYL-4-(4'-HYDROXY-N-METHYLQUINOLIN-2'-ON-3'-YL) - 2,3-DIHYDRO-1H-1,5-BENZODIAZEPINES

Dương Ngọc Toàn, Trần Phương Anh

Trường Đại học Sư phạm, Đại học Thái Nguyên

Tóm tắt - 5 hợp chất mới kiểu 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1H-1,5-benzodiazepin được tổng hợp từ các xeton α,β - không no (đi từ 3-axetyl-4-hiđroxi-N-metylquinolin-2-on với các anđehit thơm) phản ứng với o-phenylendiămin trong dung môi etanol với sự có mặt của axit axetic bằng làm xúc tác bằng phương pháp đun hồi lưu. Sự tinh khiết và cấu trúc của các hợp chất đã được khẳng định bởi sắc ký lớp mỏng và các phổ IR, NMR, MS. Dấu hiệu rõ rệt nhất khẳng định sự tạo thành hợp chất benzodiazepin là sự xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^1H NMR đặc trưng cho 3 proton no trong vòng benzodiazepin, proton H_a cộng hưởng ở vùng δ : 3,00-3,77 ppm, H_b cộng hưởng ở δ : 3,99-4,34 ppm và H_c ở δ : 5,16-5,46 ppm, và 2 tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^{13}C NMR đặc trưng cho 2 cacbon no trong vòng benzodiazepin $\text{C}_{a,b}$ cộng hưởng ở vùng δ : 36,2-37,7 ppm, C_c ở δ : 65,2-65,7 ppm. Trên phổ ^1H NMR không thấy sự xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proron nhóm OH, điều này khẳng định sự tạo thành liên kết hiđro nội phân tử giữa hiđro của nhóm $\text{C}_4\text{-OH}$ với nitơ của nhóm $\text{C}_9=\text{N}$.

Từ khóa - “benzodiazepin”, “metylquinolin”, “o-phenylendiămin”, “xeton α,β - không no”, “phenylendiămin”.

Abstract - Five new compounds of type of 2-aryl-4-(4'-hydroxy-N-methylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepines have been synthesized by reaction of α,β -unsaturated ketones (originating in 3-acetyl-4-hydroxy-N-methylquinolin-2-on) and o-phenylenediamine in the presence of ice acetic acid that acts as a catalyst using reflux boiling method. The crystallization and structures of the obtained products are characterized by thin layer chromatography, IR, NMR and MS spectra. The clearest identification mark of formation reaction of benzodiazepine is the appearance of resonance signal on ^1H NMR spectrum characterized by 3 saturated protons in cycle of benzodiazepine including H_a , H_b and H_c resonance at δ zone: 3,00-3,77 ppm; zone δ : 3,99-4,34 ppm and zone δ : 5,16-5,46 ppm, respectively.

Key words - “benzodiazepines”, “methylquinolin”, “o-phenylenediamine”, “ α,β -unsaturated ketones”, “phenylenediamine”

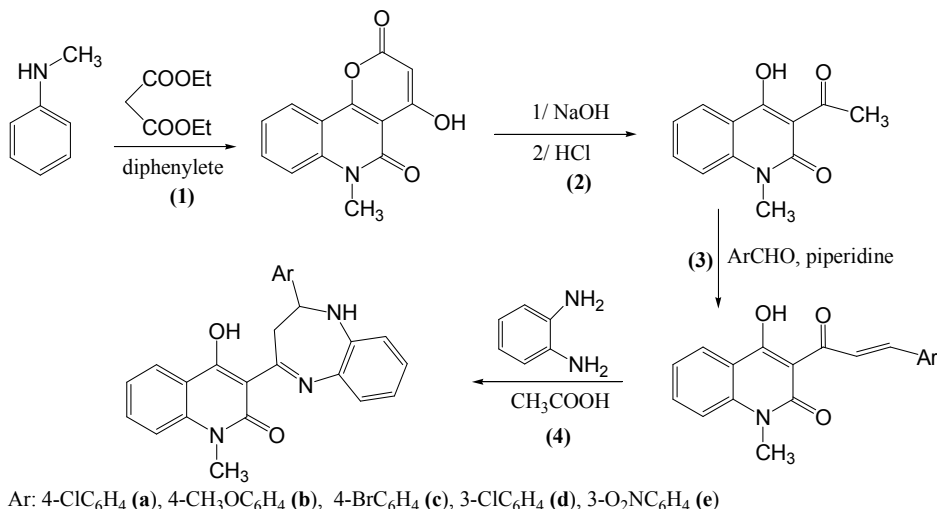
1. Đặt vấn đề

Benzodiazepin và dẫn xuất của nó tạo thành một lớp quan trọng của các hợp chất dị vòng bởi nó có một loạt các tính chất trị liệu và dược lý [1]. Các dẫn xuất của benzodiazepin được sử dụng rộng rãi như thuốc chống co giật, thuốc chống lo âu, giảm đau, an thần, chống trầm cảm và thuốc gây mê [2]. Trong những năm gần đây, hoạt tính của dẫn xuất 1,5-benzodiazepin đã được nghiên cứu tác dụng chữa một số bệnh như ung thư, nhiễm siêu vi và các rối loạn tim mạch [3,4]. Đồng thời, dẫn xuất benzodiazepin cũng có tầm quan trọng trong thương mại và được sử dụng làm thuốc nhuộm cho sợi acrylic trong nhiếp ảnh [5].

Tiếp theo việc tổng hợp và nghiên cứu tính chất của các xeton α,β - không no đi từ 3-axetyl-4-hiđroxi-N-metylquinolin-2-on [6], bài báo này trình bày kết quả về chuyển hóa các xeton α,β - không no ở trên thành các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1H-1,5-benzodiazepin.

2. Thục nghiệm

Để tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1H-1,5-benzodiazepin chúng tôi đã thực hiện một chuỗi phản ứng theo sơ đồ phản ứng sau:



Hình 1. Sơ đồ tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1H-1,5-benzodiazepin

Các giai đoạn (1), (2) và (3) được thực hiện theo tài liệu [6]. Giai đoạn (4) được thực hiện theo phương pháp như sau: Đun hồi lưu 30-40 giờ hỗn hợp gồm 10^{-3} mol xeton α, β - không no với 10^{-3} mol *o*-phenylenđiamin trong dung môi etanol tuyệt đối và xúc tác là 5 - 7 giọt axit axetic băng. Sản phẩm tách ra được lọc hút và kết tinh lại trong dung môi thích hợp đến khi trên bản mỏng silicagel chỉ cho một vết gọn và tròn.

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

máy sắc ký lỏng khối phổ (LC-MS) 1100 LC-MSD Trap – SL (Agilent Technologies, Mỹ) tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

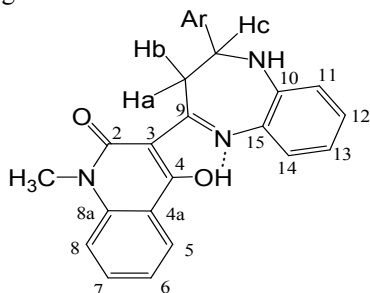
3. Kết quả và thảo luận

Sau khi kết tinh lại, các chất đã được kiểm tra độ tinh khiết bằng cách đo nhiệt độ nóng chảy, sắc ký bản mỏng với hệ dung môi *n*-hexan-axeton với tỉ lệ 5:3 (theo thể tích) và nhờ các phương pháp phổ. Kết quả cho thấy các hợp chất thu được có độ tinh khiết cao và có những đặc điểm khác hẳn với các xeton α, β - không no ban đầu. Một số dữ kiện về điều chế, tính chất vật lí, phổ hồng ngoại (IR) của các hợp chất benzodiazepin được ghi ở *Bảng 1*.

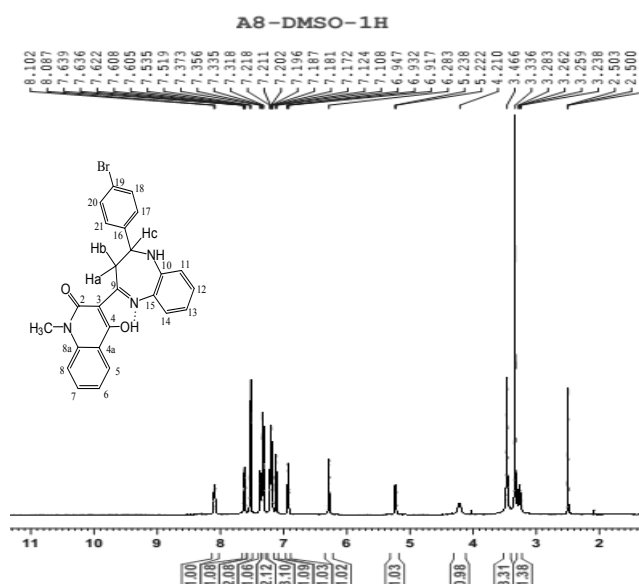
Bảng 1. Số liệu về tổng hợp và phổ IR của các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1H-1,5-benzodiazepin.

Hợp chất	Ar	$t_{nc}^0 (^{\circ}C)$	R_f^*	H (%)	Phổ IR (ν , cm^{-1})		
					ν_{NH}	ν_{CH} thơm, no	$\nu_{C=O, C=N}$
a	4-ClC ₆ H ₄	235-236	0,67	78	3427	3075; 2969	1592
b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	228-229	0,78	81	3553	3067; 2934	1686, 1606
c	4-BrC ₆ H ₄	242-243	0,62	64	3355	3030; 2855	1609, 1549
d	3-ClC ₆ H ₄	240-241	0,71	56	3313	3115; 2973	1596, 1542
e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	232-233	0,76	72	3371	3088; 2912	1604, 1557

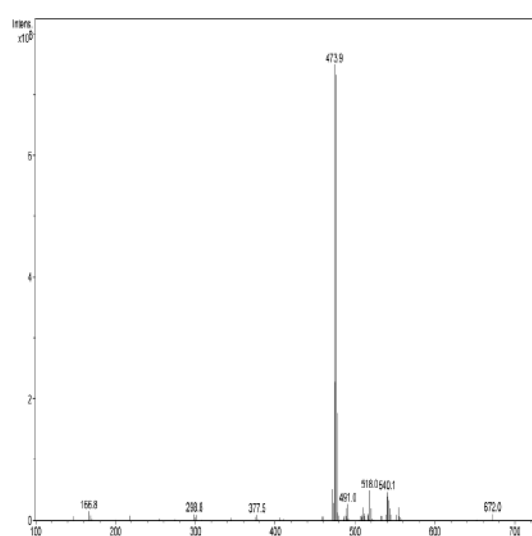
*Hệ dung môi *n*-Hexan: axeton 5:3 theo thể tích



Trên phổ 1H NMR của hợp chất benzodiazepin tổng hợp được thấy mất đi tín hiệu doublet dưới dạng hiệu ứng mái nhà đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của nhóm *trans* vinyl trong các xeton α, β - không no ban đầu, trong khi đó xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho 3 proton no trong vòng benzodiazepin, proton H_a cộng hưởng ở vùng $\delta=3,00$ -3,77 ppm, H_b cộng hưởng ở $\delta=3,99$ -4,34 ppm, H_c ở $\delta=5,16$ -5,46 ppm. Dữ kiện phổ 1H NMR của benzodiazepin được ghi ở *Bảng 2*.

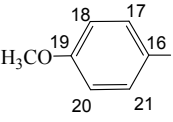
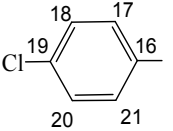
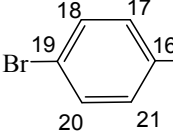
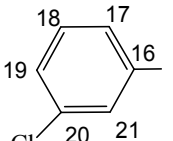
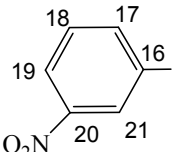


Hình 2. Phổ 1H NMR của hợp chất *c*



Hình 3. Phổ +MS của hợp chất *c*

Bảng 2. Dữ kiện phổ ^1H NMR của các benzodiazepin (dung môi DMSO – d_6)

Hợp chất	Ar	Phổ ^1H NMR: δ ppm (J : Hz)				
		H _a , H _b , H _c	H-5, H-6, H-7, H-8	NH	H-11, H-12, H-13, H-14	H vòng Ar
a		3,00(1H, t, H _a , J : 11); 4,34(1H, d, H _b , J : 6,5); 5,16(1H, dd, J : 10,0 và 2,0, H _c).	7,17(1H, t, H-6, J : 7,5); 7,33(1H, d, H-8, J : 7,5); 7,60(1H, t, H-7, J : 7,5); 8,08(1H, d, H-5, J : 7,5); 3,71(3H, s, N-CH ₃).	6,13 (1H, s)	6,90(1H, t, H-13, J : 8,5); 7,12(1H, d, H-11, J : 8,0); 7,17(2H, m, H-12, H-14).	6,90(2H, d, H-18, H-20, J : 8,5); 7,28(2H, d, H-17, H-21, J : 8,5); 3,44(3H, s, OCH ₃).
b		3,21(1H, s, H _a , J : 11,0); 4,21(1H, s, H _b); 5,23(1H, d, J : 8,0, H _c).	7,17(1H, t, H-6, J : 7,5); 7,33(1H, d, H-8, J : 7,5); 7,59(1H, t, H-7, J : 7,5); 8,09(1H, d, H-5, J : 7,5); 3,44(3H, s, N-CH ₃).	6,27 (1H, s)	6,92(1H, t, H-13, J : 7,5); 7,12(1H, d, H-11, J : 8,0); 7,18(2H, m, H-12, H-14).	7,38(4H, s, H-18, H-20, H-17, H-21).
c		3,26(1H, t, H _a); 4,22(1H, s, H _b); 5,24(1H, d, J : 9,0, H _c).	7,17(1H, m, H-6); 7,35(1H, d, H-8, J : 8,5); 7,62(1H, td, H-7, J : 8,5 và 1,5); 8,10(1H, d, H-5, J : 7,5); 3,46(3H, s, N-CH ₃).	6,28 (1H, s)	6,93(1H, t, H-13, J : 7,5); 7,12(1H, d, H-11, J : 8,0); 7,19(2H, m, H-12, H-14).	7,53(2H, d, H-18, H-20, J : 8,5); 7,33(2H, d, H-17, H-21, J : 8,5).
d		3,22(1H, s, H _a); 4,18(1H, s, H _b); 5,22(1H, d, J : 8,5, H _c).	7,17(1H, m, H-6); 7,35(1H, m, H-8); 7,56(1H, t, H-7, J : 7,5); 8,06(1H, d, H-5, J : 7,5); 3,41(3H, s, N-CH ₃).	6,30 (1H, s)	6,91(1H, t, H-13, J : 7,5); 7,12(3H, m, H-11, H-12, H-14).	7,31(3H, m, H-17, H-18, H-19); 7,39(1H, s, H-21).
e		3,77(1H, dd, H _a , J : 11,5); 3,99(1H, s, H _b); 5,46(1H, d, J : 8,5, H _c).	7,17(1H, m, H-6); 7,35(1H, d, H-8, J : 8,0); 7,58(1H, m, H-7); 8,07(1H, d, H-5, J : 7,5); 3,47(3H, s, N-CH ₃).	6,30 (1H, s)	6,96(1H, t, H-13, J : 7,5); 7,13 – 7,17 (3H, m, H-11, H-12, H-14).	7,63(1H, m, H-18); 7,82(1H, d, H-17, J : 7,5); 8,05(1H, d, H-19, J : 7,5); 8,22(1H, d, H-21)

Từ *Bảng 2* ta không thấy sự xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm OH trong hợp phần quinolin của các chất tổng hợp được, điều này có thể giải thích như sau: proton của nhóm C₄-OH có lẽ tạo liên kết hydro nội phân tử với nguyên tử N của nhóm C=N trên vòng diazepin, do vậy tín hiệu cộng hưởng của proton này dịch chuyển về phía trường yếu đến mức trên phổ đồ (chỉ ghi đến 13 ppm)

không ghi được tín hiệu của proton này.

Trên phổ ^{13}C NMR của các hợp chất tổng hợp được thấy đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các nguyên tử cacbon không tương đương trong phân tử ở những vùng thích hợp (xem *Bảng 3*). Để có thể quy kết chính xác các tín hiệu trên phổ ^{13}C NMR, chúng tôi đã ghi phổ HMBC và HSQC của hợp chất **a**. Tín hiệu của các nguyên tử cacbon được trình bày ở *Bảng 3*.

Bảng 3. Dữ kiện phổ ^{13}C NMR của các benzodiazepin (δ : ppm, DMSO- d_6)

Vị trí C	Phổ ^{13}C NMR: δ ppm				
	a	b	c	d	e
2	163,1	163,2	163,1	163,0	163,2
3	101,1	101,2	101,1	101,3	101,2
4	179,1	179,3	179,2	179,7	179,8
5	126,1	126,1	126,1	126,1	126,0
6	121,2	121,2	121,3	121,2	121,4
7	133,2	133,3	133,4	133,2	133,5
a,b	37,7	37,1	37,0	37,0	36,2
c	65,7	65,4	65,5	65,4	65,2
8	114,4	114,5	114,5	114,3	114,5
9	171,8	171,5	172,4	171,6	171,4
10	141,3	141,1	141,2	141,1	141,1
11	121,0	120,9	121,9	120,8	120,7
12	124,4	124,5	124,5	124,5	124,7
13	119,7	120,0	120,0	120,0	120,2
14	127,8	127,9	128,0	127,9	128,1
15	125,3	125,4	125,4	125,7	125,4
16	137,3	131,8	120,3	132,9	146,6
17	126,9	127,6	128,0	125,4	122,1
18	113,7	128,2	131,1	124,4	120,7
19	158,5	143,8	144,2	130,2	132,7
20	113,7	128,2	131,1	147,2	147,5
21	126,9	127,6	128,0	127,2	129,8
4a	114,6	114,5	113,8	114,7	114,6
8a	141,0	140,5	140,7	140,6	141,2
Khác	28,6 NCH ₃ 55,0 OCH ₃	28,6 NCH ₃	28,6 NCH ₃	28,6 NCH ₃	28,6 NCH ₃

Khối lượng phân tử của chất **c** được kiểm tra bằng phổ LC MS, khối lượng tính toán với công thức phân tử $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_3\text{Br}$: $M = 474$. Kết quả, trên phổ +MS thấy xuất hiện 2 pic (với m/z): 473,9 và 474,9 với tỷ lệ cường độ 1:1, điều này phù hợp với khối lượng phân tử của hợp chất **c**.

Các dữ kiện về phổ IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HSQC, HMBC, MS cùng các dữ kiện vật lý xác định ở trên đã xác nhận cấu tạo của các hợp chất chứa dị vòng benzodiazepin tổng hợp được.

4. Kết luận

Bằng phản ứng của các xeton α,β - không no (đi từ 3-axetyl-4-hidroxi-*N*-metylquinolin-2-on) với *o*-phenylendiamin đã tổng hợp được 05 hợp chất chứa vòng benzodiazepin. Cấu tạo của các sản phẩm đã được xác nhận

bằng các phương pháp phổ IR, NMR, MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Dương Ngọc Toàn, *Luận án Tiến sĩ Hóa học*, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội, 2015.
- [2] Sharp J. T., Katritzky A. R., Rees C., W, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD ROM*. Pergamon, Vol. 1, pp 595-615, and references cited therein, **1997**.
- [3] Braccio M. D., Grossi G., Romoa G., Vargiu L., Mura M., Marongiu M.E., *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 935-949, **2001**.
- [4] Merlzzi V., Hargrave K. D., Labadia M., Grozinger K., Skoog M., Wu J. C., Shih C.K., Eckner K., Hattox S., *Science*, 250, 1411-1413, **1990**.
- [5] Harris, R.C.; Straley, J.M., *U.S. Patent 1537757*, **1968**; [*Chem. Abstr.* 1970, 73, 100054].
- [6] Nguyễn Minh Thảo, Vũ Thị Minh Thư, Trần Văn Sơn, *Tạp chí Hoá học* T.48 (2), tr. 157, **2010**.

(BBT nhận bài: 02/12/2016, hoàn tất thủ tục phản biện: 28/03/2017)