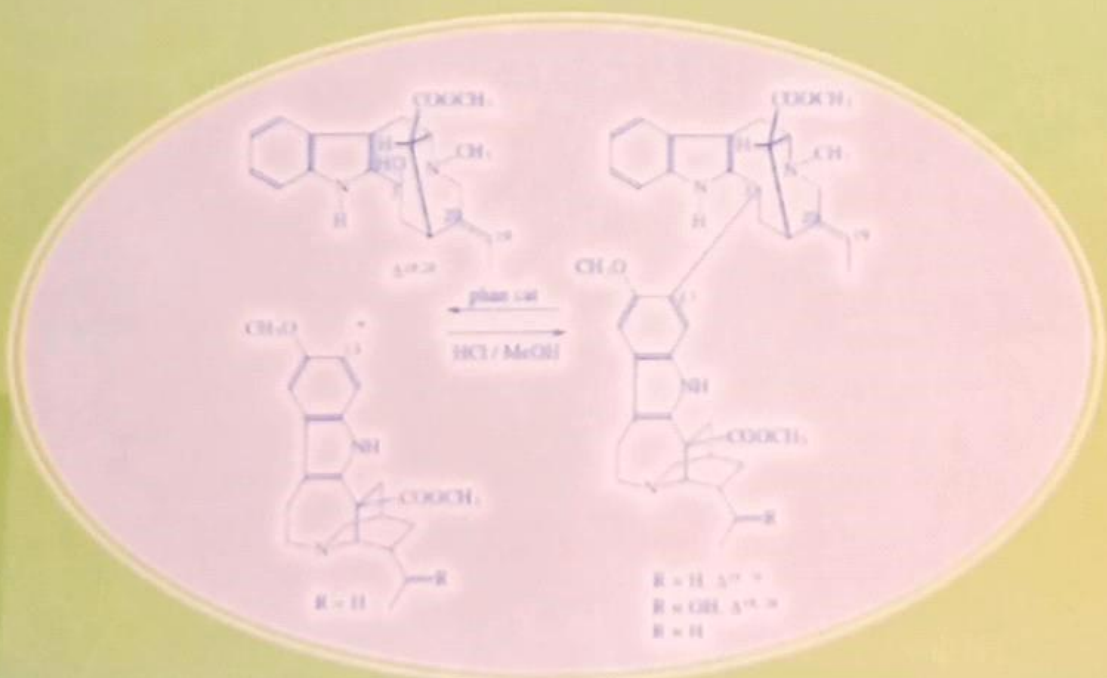
TRƯỜNG ĐẠI HỌC BÁCH KHOA HÀ NỘI
KHOA CÔNG NGHỆ HÓA HỌC
BỘ MÔN CÔNG NGHỆ HÓA DƯỢC - HÓA CHẤT BẢO VỆ THỰC VẬT
GS.TSKH PHAN ĐÌNH CHÂU

TỔNG HỢP MỘT SỐ HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

TRƯỜNG ĐẠI HỌC BÁCH KHOA HÀ NỘI
KHOA CÔNG NGHỆ HOÁ HỌC
BỘ MÔN CÔNG NGHỆ HOÁ DƯỢC – HOÁ CHẤT BẢO VỆ THỰC VẬT

GS.TSKH PHAN ĐÌNH CHÂU

TỔNG HỢP MỘT SỐ HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC

TRUNG TÂM THÔNG TIN THƯ VIỆN
03 10
00934

NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT
HÀ NỘI

LỜI NÓI ĐẦU

Các hợp chất có hoạt tính sinh học là những hợp chất có tác dụng sinh lý được sử dụng vào một mục đích nào đó để phục vụ cho cuộc sống của con người như làm thuốc chữa bệnh cho người, cho gia súc, cho bảo vệ thực vật hoặc vào mục đích kích thích sinh trưởng cho cây trồng. Như vậy các hợp chất có hoạt tính sinh học bao trùm một phạm vi rất rộng lớn gồm hàng chục nghìn hợp chất có cấu trúc hoá học khác nhau. Trong phạm vi môn học ***"Tổng hợp một số hợp chất có hoạt tính sinh học"*** *cho chuyên ngành Hoá dược chúng tôi chỉ có tham vọng giới thiệu một phần rất hẹp về kỹ thuật tổng hợp một số hợp chất dùng làm thuốc, trong đó đặc biệt quan tâm tới các hợp chất chứa dị vòng nitơ. Trong số hơn 10.000 các hoạt chất làm thuốc, các hợp chất dị vòng chứa nitơ chiếm một số lượng rất lớn, kể cả hợp chất có nguồn gốc thiên nhiên lẫn các chất có nguồn gốc tổng hợp (ước tính gần một nửa của số này).*

Trong khuôn khổ cuốn giáo trình này chúng tôi chỉ có thể giới thiệu việc tổng hợp một số hợp chất dị vòng chứa nitơ tiêu biểu với những bộ khung có cấu trúc khác nhau, có tác dụng sinh học cao, đã và đang được sử dụng làm thuốc để phòng chữa bệnh cho người, đã được điều chế bằng con đường tổng hợp hoá học (bao hàm cả các chất kháng sinh có nguồn gốc lên men sinh học, các hợp chất ancaloit có nguồn gốc từ dược liệu, các hợp chất có tác dụng kháng khuẩn nguồn gốc tổng hợp hoá học). Trong đó đi vào việc tổng hợp các kháng sinh nhóm cephalosporin, năm ancaloit thuộc năm nhóm có bộ khung khác nhau là benzoquinolin, johimbin, ebunamenin, aspidosperma, bisindol và các hoạt chất nhóm kháng khuẩn tổng hợp có cấu trúc quinolin.

Dù là gồm những nhóm khung hợp chất có cấu trúc khác nhau nhưng tất cả các bộ khung này đều được xây dựng trên cơ sở chiến lược cơ bản của tổng hợp các hợp chất thiên nhiên hữu cơ là: bắt chước các quá trình sinh học (phỏng sinh tổng hợp) hoặc tái thiết lập các quá trình ngược của quá trình phân hủy có thể điều khiển được, hoặc chiến lược tổng hợp định hướng theo kiểu thiết lập từng mảng để tổng hợp ra các hợp chất thiên nhiên có cấu trúc phức tạp như cephaloporin, emetin, reserpin, vincamin, vincadifformin, các ancaloit bisindol và nhóm kháng khuẩn quinolon.

Nội dung cuốn sách không chỉ đơn giản đề cập một phương pháp tổng hợp một hợp chất cụ thể mà chủ yếu còn nhằm mục đích giới thiệu một số chiến lược tổng hợp hữu cơ khác nhau: cách xem xét, đặt vấn đề trước khi bắt tay vào việc tổng hợp một hợp chất có bộ khung và cấu hình phức tạp đã biết, một số vấn đề nổi cộm cần quan tâm tới để giải quyết trong từng bước phản ứng (các khả năng hình thành sản phẩm, sản phẩm phụ, các đồng phân, ảnh hưởng của dung môi, xúc tác, nhiệt độ, tác nhân tới hướng hình thành của sản

phẩm v.v...), cũng như trong chiến lược tổng hợp trong toàn bộ quá trình tổng hợp. Và đây cũng là những công việc cần phải suy ngẫm hàng ngày của bất kỳ một người làm nghiên cứu hoá học tổng hợp hữu cơ nào, đặc biệt là tổng hợp hoá dược.

Sách chuyên đề này được soạn thảo với mục đích làm giáo trình học tập cho sinh viên, học viên cao học và nghiên cứu sinh thuộc các ngành chuyên hoá như: hoá học hữu cơ, hoá các hợp chất thiên nhiên, hoá dược, cũng như làm tài liệu tham khảo cho những ai làm công tác nghiên cứu trong các lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, tổng hợp hoá dược.

Mặc dầu sách đã được sửa chữa kỹ lưỡng nhưng chắc chắn không thể tránh khỏi những thiếu sót, tác giả rất mong bạn đọc góp ý để bổ sung sửa chữa và hoàn thiện hơn cho các lần tái bản sau.

Tác giả

MỤC LỤC

Lời nói đầu 3

1. TỔNG HỢP TOÀN PHẦN CEPHALOSPORIN C VÀ CEPHALOTIN 5

1.1. Mở đầu 5

1.2. Tổng hợp cephalotin của R. B. Woodward 8

1.2.1. Xây dựng phần khung lactam 8

1.2.2. Điều chế cephalotin 16

1.3. Tổng hợp cephalosporin-C từ aminoandehit 21

Tài liệu tham khảo 22

2. CÁC KHÁNG SINH NHÓM CEPHALOSPORIN 23

2.1. Mở đầu 23

2.2. Vài nét về cephalosporin tự nhiên 23

2.3. Các cephalosporin bán tổng hợp 26

2.3.1. Đại cương 26

2.3.2. Điều chế các cephalosporin bán tổng hợp 30

Tài liệu tham khảo 73

3. TỔNG HỢP *EMETINE* 78

3.1. Mở đầu 78

3.2. Xây dung hệ khung benzo (a)-quinolizin. Tổng hợp chất trung gian xeton **2** 79

3.3. Cơ chế phản ứng cộng đóng vòng 82

3.4. Tổng hợp este chìa khoá chứa ba trung tâm cacbon bất đối từ xeton **2** 89

3.5. Tổng hợp emetin bằng phản ứng Pictet-Spengler 94

3.6. Tổng hợp emetin từ este **47** thông qua việc tạo hợp chất amit 97

3.7. Biến hoá bất đối 100

3.8. Điều chế emetin từ *isoemetine* 104

Tài liệu tham khảo 105

4. TỔNG HỢP *RESERPINE* 106

4.1. Mở đầu 106

4.2. Tổng hợp *reserpine* theo phương pháp của Woodward 107

4.2.1. Các vấn đề về hoá lập thể và tổng hợp vòng E 107

4.2.2. Tổng hợp toàn bộ vòng E 110
4.2.3. Tổng hợp hợp chất chứa khung johimbin 115
4.3. Một số cải tiến quy trình tổng hợp *reserpine* của Woodward 122
Tài liệu tham khảo 124

5. TỔNG HỢP *VINCAMINE* 125
5.1. Mở đầu 125
5.2. Tổng hợp hợp chất trung gian enamin **2** 126
5.3. Tổng hợp metyl este của indolo-quinolizinyl propionat 128
5.4. Tổng hợp (±)-*vincamine* 130
Tài liệu tham khảo 135

6. TỔNG HỢP VINCADIFFORMIN VÀ MỘT SỐ ANCALOIT ASPIDOSPERMA 136
6.1. Mở đầu 136
6.2. Chiến lược tổng hợp định hướng các hợp chất chứa khung aspidosperma và ψ-aspidosperma 138
6.3. Các thử nghiệm định hướng tổng hợp 3-oxovincadifformin **14** 140
6.3.1. Tổng hợp chất chìa khóa trung gian **18** 140
6.3.2. Các phương pháp định hướng tổng hợp 3-oxovincadifformin (**14**) 146
6.4. Các phương pháp định hướng tổng hợp 3-oxominovin (**15**) 155
6.4.1. Tổng hợp 3-oxominovin bằng việc biến đổi tiếp tục α-oxo-este **44** và đưa nhóm metylen vào bằng phản ứng Wittig 155
6.4.2. Điều chế 3-oxominovin bằng cách trực tiếp metyl hoá 3-oxovincadifformin 158
6.4.3. Tổng hợp 3-oxominovin bằng việc đưa nhóm metylen vào cacbon ở vị trí α của N_a-metyl-este với phương pháp sử dụng muối Eschenmoser 159
6.4.4. Tổng hợp 3-oxominovin bằng việc đưa nhóm metylen vào cacbon ở vị trí α của N_a-metyl este **51** với phương pháp dùng tác nhân fomandehit 161
6.4.5. Tổng hợp 3-oxominovin bằng việc dùng phương pháp tách loại α để tạo nhóm metylen 161
6.4.6. Tổng hợp 3-oxominovin với phương pháp đưa nhóm metylen vào cacbon ở vị trí α của este bằng phản ứng Wittig 163
6.5. Các thử nghiệm định hướng tổng hợp ancaloit *vincadifformine* và *ψ-vincadifformine* 164
6.6. Chuyển hóa một số hợp chất kiểu ancaloit thành một số ancaloit khung aspidosperma 170

6.6.1. Chuyển hóa 3-oxovincadifformin (**14**) và 3-oxominovin (**15**) thành vincadifformin (**1**) và minovin (**2**) 170
6.6.2. Chuyển hóa 3-oxovincadifformin (**14**) thành ancacloit tabersonin (**6**) và 3-oxotabersonin (**81**) 171
6.7. Chuyển hóa và kiểm tra ái lực hoạt động hoá học của các dẫn xuất secodine 173
Tài liệu tham khảo 176

7. NGHIÊN CỨU VỀ ANCALOIT BISINDOL LOẠI VINBLASTIN, MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP BÁN TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT CỦA NÓ 178
7.1. Mở đầu 178
7.2. Các ancaloit của các loài *Catharantus* 180
7.3. Một vài nét về liên quan cấu trúc và tác dụng dược lý của các ancaloit bisindol 189
7.4. Một số phương pháp bán tổng hợp dime 190
7.4.1. Đôi nét về phản ứng nối các monome thành dime 190
7.4.2. Bán tổng hợp 15,20-anhidrovinblastin (**23**) 201
7.4.3. Các thử nghiệm tạo nhóm hidroxi, epoxi ở vị trí 15',20' trên phân tử 15',20'-anhidrovinblastin (**23**) và bán tổng hợp một số ancaloit bisindol 204
7.5. Một số ancaloit bisindol và một vài dẫn xuất của chúng sử dụng trong điều trị 217
Tài liệu tham khảo 221