

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

**BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP BỘ**

**TỔNG HỢP VÀ THỬ HOẠT TÍNH SINH HỌC
CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT 2-(QUINOLIN-2-YL)-1,3-TROPOLON**

Mã số: B2016-TNA-25

Chủ nhiệm đề tài: PGS. TS. Dương Nghĩa Bang

Thái Nguyên, 11/2018

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

**BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP BỘ**

**TỔNG HỢP VÀ THỬ HOẠT TÍNH SINH HỌC
CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT 2-(QUINOLIN-2-YL)-1,3-TROPOLON**

Mã số: B2016-TNA-25

Xác nhận của tổ chức chủ trì

Chủ nhiệm đề tài

PGS. TS. Dương Nghĩa Bang

Thái Nguyên, 11/2018

**DANH SÁCH CÁC THÀNH VIÊN THAM GIA NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI
VÀ ĐƠN VỊ PHỐI HỢP CHÍNH**

1. Danh sách các thành viên tham gia nghiên cứu đề tài

TT	Họ và Tên	Đơn vị công tác và lĩnh vực chuyên môn	Nội dung nghiên cứu cụ thể được giao
1	PGS.TS. Phạm Thế Chính	-Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN - Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ	- Nghiên cứu tài liệu, tư vấn chuyên môn, phụ trách giải quyết các vấn đề thực nghiệm
2	TS. Dương Ngọc Toàn	-Khoa Hoá học, Trường ĐH Sư Phạm - ĐHTN - Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ	- Nghiên cứu tài liệu, tư vấn chuyên môn, phụ trách giải quyết các vấn đề thực nghiệm
3	TS . Hoàng Lâm	- Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN - Lĩnh vực chuyên môn: Hoá sinh	- Tham gia nghiên cứu và giải quyết các vấn đề về thử hoạt tính sinh học của sản phẩm.
4	PGS. TS Nguyễn Đăng Đức	- Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN - Lĩnh vực chuyên môn: Hoá học	- Nghiên cứu tài liệu, tư vấn chuyên môn trong các nghiên cứu phân tích cấu trúc của sản phẩm
5	TS. Trương Thị Thảo	- Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN - Lĩnh vực chuyên môn: Hoá học	- Tham gia nghiên cứu cơ chế và tối ưu hoá phản ứng, làm công tác thực nghiệm
6	TS Vương Trường Xuân	- Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN - Lĩnh vực chuyên môn: Hoá học	Tham gia nghiên cứu phân tích mẫu
7	ThS. Vũ Tuấn Kiên	- Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN - Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ	- Tham gia nghiên cứu và làm công tác thực nghiệm. - Đang là nghiên cứu sinh

TT	Họ và Tên	Đơn vị công tác và lĩnh vực chuyên môn	Nội dung nghiên cứu cụ thể được giao
8	ThS. Khiếu Thị Tâm	- Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN - Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ	- Tham gia nghiên cứu và làm công tác thực nghiệm. - Đang là nghiên cứu sinh
9	CN. Hoàng Mạnh Linh	- Khoa Hoá học - Trường Đại học Khoa học - ĐHTN - Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ	- Tham gia công tác thực nghiệm. - Đang là Kỹ thuật viên

2. Danh sách các đơn vị phối hợp chính

TT	Tên đơn vị trong và ngoài nước	Nội dung phối hợp nghiên cứu	Họ và tên người đại diện đơn vị
1	Khoa Hoá học - Trường Đại học Sư Phạm -ĐHTN	- Phối hợp nghiên cứu và tổ chức trao đổi chuyên môn, tổ chức seminar khoa học	- PGS TS Nguyễn Thị Hiền Lan - Trưởng Khoa.
2	Viện Hóa học – Viện Hàn Lâm KH & CN Việt nam	- Phối hợp nghiên cứu và tổ chức trao đổi chuyên môn, tổ chức seminar khoa học	GS. TS Phạm Văn Tuyền - Viện Trưởng
3	Viện Hóa lý và Hóa Hữu cơ, Đại học Nam liên bang, Liên bang Nga	- Cung cấp tư liệu, trao đổi chuyên môn, phối hợp nghiên cứu, tổ chức seminar khoa học.	- TSKH. Anatoly Victorovic Metelitsa - Viện trưởng

MỤC LỤC

MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	2
1.1. QUINOLIN [1,2,3,9].....	2
1.1.1. Giới thiệu chung về quinolin.....	2
1.1.2. Một số phương pháp tiêu biểu tổng hợp quinolin	4
1.2. TROPOLON.....	10
1.2.1. Vài nét về cấu tạo của tropolon [13]	10
1.2.2. Một số ứng dụng của dẫn xuất tropolon	12
1.2.3. Phương pháp tổng hợp α -tropolon.	14
1.2.4. Phương pháp tổng hợp β -tropolon.....	15
CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM.....	17
2.1. Sơ đồ tổng hợp	17
2.2. Phương pháp thực hiện.	17
2.3. Tổng hợp một số 1,2-benzoquinon	18
2.3.1. Tổng hợp 3,5-đi(tert-butyl)catechol	18
2.3.2. Tổng hợp 3,5-đi(tert-butyl)-1,2-benzoquinon.....	18
2.3.3. Tổng hợp 3,5-đi(iso-propyl)catechol	19
2.3.4. Tổng hợp 4,6-đi(iso-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon.....	19
2.4. Tổng hợp quinolin	20
2.4.1. Tổng hợp 2,8-đimetylquinolin-4(1H)-on.....	20
2.4.2. Tổng hợp các dẫn xuất của 4-clo-2,8-đimetylquinolin (6a-e)	21
2.5. Tổng hợp các dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon	25
2.5.1. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8a-g)	25
2.5.2. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolone (9a-e) và 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolone (10a-e) ..	28
2.5.3. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolone và 2- (quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolone.....	33
2.6. Chuyển hóa 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3- tropolone thành pentalene.	37

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	40
3.1. Tổng hợp một số dẫn xuất của 1,2-benzoquinon.....	40
3.1.1. Tổng hợp 3,5-đi(tert-butyl)-1,2-benzoquinon từ catechol.....	40
3.1.2. Tổng hợp 4,6-đi(iso-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon từ catechol.....	40
3.2. Tổng hợp một số dẫn xuất 2,8-dimetyl quinolin.....	41
3.2.1. Tổng hợp 2,8-dimetylquinolin-4(1H)-on.....	41
3.2.2. Tổng hợp một số dẫn xuất của 4-clo-2,8-dimetylquinolin.....	42
3.2.3. Tổng hợp các dẫn xuất của 5-nitro-4-clo-2,8-dimetylquinolin.....	43
3.3. Tổng hợp một số dẫn xuất của 1,3-tropolon.....	44
3.3.1. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolone.....	45
3.3.2 Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolone (9a-g) và 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolone (10a-g).....	48
3.3.3. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolone (11a-h) và 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolone (12a-h).....	59
3.4. Chuyển hóa 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3- tropolone thành pentalene.....	71
3.5. Kết quả thử hoạt tính độc tế bào.....	73
KẾT LUẬN.....	76
KIẾN NGHỊ.....	77
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	78

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

IC ₅₀	:	Nồng độ ức chế 50%
KB	:	Tế bào ung thư biểu mô
Hep-G2	:	Tế bào ung thư gan
LU	:	Tế bào ung thư phổi
MCF-7	:	Tế bào ung thư vú
IR	:	Phổ hồng ngoại (Infrared spectroscopy)
MS	:	Phổ khối (Mass spectrometry)
NMR	:	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
UV	:	Phổ tử ngoại (Ultraviolet spectroscopy)
X-ray	:	Phương pháp phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

THÔNG TIN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thông tin chung

Tên Đề tài: Tổng hợp và thử hoạt tính sinh học của một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon

Mã số: B2016-TNA-25

Chủ nhiệm đề tài: PGS. TS. Dương Nghĩa Bang

Email: duongbang2009@gmail.com

Điện thoại: 0963666616

Cơ quan chủ trì: Đại học Thái Nguyên

Thời gian thực hiện: 2016-2017 (gia hạn 6/2018)

2. Mục tiêu

Tổng hợp được hoạt tính sinh học của một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon thử tính chất kháng ung thư. Nghiên cứu cấu trúc của chúng bằng phương pháp phổ hiện đại như NMR, MS.

3. Tính mới và tính sáng tạo

Đề tài đã nghiên cứu tổng hợp được nhiều hợp chất là dẫn xuất của 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon, trong đó có 25 hợp chất mới. Đã sử dụng các phương pháp phân tích hiện đại như IR, NMR, MS, X-ray để chứng minh cấu trúc hóa học của chúng. Nghiên cứu hoạt tính sinh học của 06 hợp chất tiêu biểu, cho kết quả rất khả quan về hoạt tính kháng một số dòng tế bào ung thư ở người.

4. Kết quả nghiên cứu

Qua quá trình thực hiện đề tài, nhóm nghiên cứu đã đạt được những kết quả tốt theo mục tiêu đề ra, cụ thể:

- Đã tổng hợp được 10 dẫn xuất quinolin từ các anilin tương ứng, trong đó có 04 quinolin mới.

- Đã tổng hợp được 08 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon, trong đó có 04 dẫn xuất mới.

- Đã tổng hợp được 07 dẫn xuất mới của 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon.

- Đã tổng hợp được 07 dẫn xuất mới của 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon.
- Đã tổng hợp được 08 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon, trong đó có 04 dẫn xuất mới.
- Đã tổng hợp được 05 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon, trong đó có 03 dẫn xuất mới.
- Đã chuyển hoá thành công hệ vòng 7 cạnh tropolon thành hệ vòng pentalen, mở ra một hướng đi mới trong tổng hợp hữu cơ.
- Đã nghiên cứu xác định cấu trúc của các hợp chất thu được bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, NMR, MS và X-ray
- Đã nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên 04 dòng tế bào ung thư ở người là tế bào ung thư biểu mô KB, tế bào ung thư gan Hep-G2, tế bào ung thư phổi LU và tế bào ung thư vú MCF-7 của 06 mẫu tropolon tiêu biểu đã tổng hợp được. Trong 06 mẫu tropolon nghiên cứu đã phát hiện 04 mẫu tropolon có hoạt tính gây độc tế bào rất cao (sấp xỉ Elipticine), đặc biệt là tác dụng lên các dòng KB, Hep-G2 và LU. Trong đó có mẫu **11b** có hoạt tính gây độc tế bào lên các dòng KB, Hep-G2 và LU cao hơn cả Elipticine. Từ đó cho thấy, các tropolon là những hợp chất có triển vọng tuyệt vời cho nghiên cứu các hợp chất chống ung thư mới.

5. Sản phẩm

5.1. Sản phẩm khoa học

1. Yury A. Sayapin, Duong Nghia Bang, Gusakov E. A., Dorogan I. V., Tkachev V. V., Gorkoves V. C., Komissarov V. N., Duong Ngoc Toan, Nguyen Dang Duc, Shilov G. V., Aldoshin S. M. and Minkin V. I. (2016), "Synthesis and structure of 5,7-diisopropyl-2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives", *Russian Chemical Bulletin*, (SCI), № 10, pp. 2461- 2468.

2. Duong Nghia Bang, Yury A. Sayapin (2018), "Синтез производных 5,6,7-трихлоро-1,3-трополонов и 4,5,6,7-тетрахлоро-1,3-трополонов на основе 3,4,5,6-тетрахлоро-1,2-бензохинона", *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*, № 6 (113), с. 14-16.

3. Duong Nghia Bang (2016), "Nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất quinolin của 4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon bằng phản ứng với 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinon", *Tạp chí Hóa học & Ứng dụng*, Số 3(35), tr. 61-63.

4. Duong Nghia Bang, Yury A. Sayapin, Gusakov E. A., Kolodina A. A., Dorogan I. V., Tkachev V. V., Hoang Lam, Pham The Chinh, Tran Dai Lam, Aldoshin S. M., Minkin V. I. (2016), "Synthesis of new 3-arylamino-2-(2-quinolyl)tropones", *Tạp chí hóa học*, Số 6E2, 54, tr. 242-247.

5.2. Sản phẩm đào tạo

- Hướng dẫn 02 Luận văn thạc sĩ (đã bảo vệ)

1. Nguyễn Thị Bích Liên (2017), *Phân tích cấu trúc một số dẫn xuất 2-(4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon bằng phương pháp phân tích phổ NMR và MS*, Luận văn thạc sĩ, trường ĐH Khoa học – ĐHTN.

2. Nguyễn Xuân Minh (2017), *Phân tích cấu trúc một số dẫn xuất 2-(4-clo-7,8-dimethylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon bằng các phương pháp phổ hiện đại*, Luận văn thạc sĩ, trường ĐH Khoa học – ĐHTN.

- Hướng dẫn 02 đề tài sinh viên nghiên cứu khoa học

1. Nông Quốc Tập (2016), *Nghiên cứu tổng hợp một số 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon từ 4-clo-2-metylanilin*, Đề tài SV NCKH, xếp loại xuất sắc, trường ĐH Khoa học – ĐHTN.

2. Dương Thị Tươi (2016), *Nghiên cứu tổng hợp một số 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon từ 4-clo-2-metylanilin*, Đề tài SV NCKH, xếp loại xuất sắc, trường ĐH Khoa học – ĐHTN.

6. Phương thức chuyển giao, địa chỉ ứng dụng, tác động và lợi ích mang lại của kết quả nghiên cứu

6.1. Phương thức chuyển giao

- Kết quả của đề tài được công bố là các bài báo khoa học trên các tạp chí trong nước và quốc tế và các báo cáo khoa học tại các hội nghị khoa học cấp quốc gia và quốc tế.

- Được nộp thư viện làm tài liệu tham khảo phục vụ giảng dạy và học tập đại học và sau đại học chuyên ngành hoá hữu cơ, các hợp chất thiên nhiên, Hóa dược, v.v. tại Đại học Thái Nguyên.

6.2. Địa chỉ ứng dụng

- Là tài liệu tham khảo cho cán bộ làm công tác nghiên cứu, giảng viên giảng dạy về hoá học, Tổng hợp hữu cơ, Hóa dược.

- Làm tư liệu cho các công ty dược nghiên cứu làm tư liệu phát triển các loại thuốc mới đặc biệt là trong lĩnh vực phát triển thuốc kháng ung thư.

- Có thể chuyển giao nếu các công ty, doanh nghiệp có nhu cầu nghiên cứu phát triển thuốc

6.3. Tác động và lợi ích mang lại của kết quả nghiên cứu

6.3.1. Đối với lĩnh vực giáo dục và đào tạo

- Phục vụ công tác đào tạo đại học và sau đại học tại ĐH Thái Nguyên, kết quả của đề tài là tài liệu tham khảo tốt cho sinh viên, học viên cao học, nghiên cứu sinh và cán bộ giảng dạy ngành Hóa học tại Đại học Thái Nguyên.

6.3.2. Đối với lĩnh vực khoa học và công nghệ có liên quan

- Kết quả của đề tài có ý nghĩa đặc biệt trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ nói chung và trong lĩnh vực hóa học các hợp chất dị vòng nói riêng. Kết quả công bố của đề tài giúp cho các nhà khoa học trong nước và trên thế giới đang nghiên cứu trong lĩnh vực này có thêm thông tin bổ ích về những dẫn xuất mới quinolin có cấu trúc và hoạt tính sinh học lý thú.

6.3.3. Đối với phát triển kinh tế-xã hội

- Kết quả của đề tài góp phần nâng cao số lượng các hợp chất có hoạt tính sinh học cao, làm tăng sự lựa chọn đối tượng và giảm đáng kể kinh phí trong việc nghiên cứu sản xuất các loại thuốc mới. Góp phần vào quá trình tìm ra các chủng thuốc mới phục vụ nhân dân.

6.3.4. Đối với tổ chức chủ trì và các cơ sở ứng dụng kết quả nghiên cứu

- Nâng cao năng lực nghiên cứu cho nhóm nghiên cứu đề tài.
- Tăng cường hợp tác nghiên cứu khoa học của cán bộ Đại học Thái Nguyên với các cơ sở khác ở trong và ngoài nước.
- Các công ty dược phẩm có thêm những lựa chọn nghiên cứu để tìm ra chủng thuốc mới trong lĩnh vực ức chế sự phát triển của các chủng tế bào ung thư

Ngày....tháng ... năm 2018

Tổ chức chủ trì

Ngàytháng 12 năm 2018

Chủ nhiệm đề tài

PGS.TS. Dương Nghĩa Bang

INFORMATION ON RESEARCH RESULTS

1. General Information

Project title: Synthesis and study the biological activity of some derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolones

Code number: B2016-TNA-25

Coordinator: Assoc. Prof. Duong Nghia Bang

Email: duongbang@gmail.com

Phone: 0963666616

Implementing institution: Thai Nguyen University

Duration: From 1/2016 to 12/2017 (Extension: June 2018)

2. Objectives

To synthesize biological activity of some 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolone derivatives tested anti-cancer properties. To study their structures by modern spectral methods such as NMR, MS.

3. Creativeness and inovativeness

The research project has synthesized many compounds that are 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolone derivatives, of which there are 25 new compounds. Modern analytical methods such as IR, NMR, MS, X-ray are used to demonstrate their structural formulas. Through the biological activity of 6 typical compounds, it showed that research results on activity against some human cancer cell lines are very positive.

4. Research results

Through the implementation of the research project, the research team has achieved good results according to its objectives, namely:

- There are 10 quinoline derivatives synthesized from the corresponding anilines, of which, there are four new quinolines.

- There are 8 derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di (tert-butyl)-1,3-tropolone synthesized, of which, there are 4 new derivatives.

- There are 7 new derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolone synthesized.

- There are 7 new derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-diisopropyl-1,3-tropolone synthesized.

- There are 8 derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetrachlo-1,3-tropolone synthesized, of which, there are 4 new derivatives.

- There are 5 derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolone synthesized, of which, there are 3 new derivatives.

- The tropolone ring system with has been successfully transformed into pentalene ring system. This is to open up a new direction in organic synthesis.

- It has studied structure determination of compounds obtained by modern spectral methods such as IR, NMR, MS and X-ray

- It has studied in vitro cytotoxic activity of four human cancer cell lines namely KB epithelial cells, Hep-G2 liver cancer cells, LU lung cancer cells and MCF-7 breast cancer cells of 6 typical tropolone samples synthesized. In 6 studied samples of tropolone, it has found that there were four troponines having very high cytotoxic activity (nearly equivalent to Elipticine), especially the effects on KB, Hep-G2 and LU lines. Of which, sample 11b has cytotoxic activity on KB, Hep-G2 and LU lines higher than that of Elipticine. It has thereby shown that troponins are compounds having great prospects for research on novel anti-cancer compounds.

5. Products

5.1. Scientific publications

1. Yury A. Sayapin, Duong Nghia Bang, Gusakov E. A., Dorogan I. V., Tkachev V. V., Gorkov V. C., Komissarov V. N., Duong Ngoc Toan, Nguyen Dang Duc, Shilov G. V., Aldoshin S. M. and Minkin V. I. (2016), "Synthesis and structure of 5,7-diisopropyl-2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives", *Russian Chemical Bulletin*, (SCI), № 10, pp. 2461- 2468.

2. Duong Nghia Bang, Yury A. Sayapin (2018), "Synthesis derivatives of 5,6,7-trichloro-1,3-tropolones and 4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolones of 3,4,5,6-tetrachloro-1,2-benzoquinones based", *Russian journal Actual problems of the humanities and natural sciences*, № 6 (113), c. 14-16.

3. Duong Nghia Bang (2016), "Study on synthesis of some quinolines derivatives of 4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolones by reaction with 3,4,5,6-tetrachloro-1,2-benzoquinones", *Vietnamese Journal of Chemistry and Applied*, V. 3(35), pp. 61-63.

4. Duong Nghia Bang, Yury A. Sayapin, Gusakov E. A., Kolodina A. A., Dorogan I. V., Tkachev V. V., Hoang Lam, Pham The Chinh, Tran Dai Lam, Aldoshin S. M., Minkin V. I. (2016), "Synthesis of new 3-arylamino-2-(2-quinolyl)tropones", *Vietnamese Journal of Chemistry*, № 6E2, V. 54. p. 242-247.

5.2. Training results

- 02 master of theses

1. Nguyen Thi Bich Lien (2017), *Structural analysis of some derivatives of 2-(4-chloro-6,8-dimethylquinolin-2-yl) -5,6,7-trichloro-1,3-tropolones by methods NMR and MS*, TNU - Thai Nguyen University of Sciences.

2. Nguyen Xuan Minh (2017), *Structural analysis of some derivatives of 2-(4-chloro-7,8-dimethylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolones* by some modern spectroscopic methods, TNU - Thai Nguyen University of Sciences.

- 02 scientific research students

1. Nong Quoc Tap (2016), *Synthesis of some 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolones from 4-chloro-2-methylanilines*, TNU - Thai Nguyen University of Sciences.

2. Duong Thi Tuoi (2016), *Synthesis of some 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolones from 4-chloro-2-methylanilines*, TNU - Thai Nguyen University of Sciences.

6. Transfer alternatives, application institutions, impacts and benefits of research results

6.1. Transfer method

- The research results are scientific articles published in national and international journals and scientific reports at national and international scientific conferences.

- This research article is submitted at library to be as a reference material for teaching and learning of undergraduate and graduate programs in major of organic chemistry, natural compounds, pharmaceutical chemistry, etc. at Thai Nguyen University.

6.2. Application address

- It is a reference material for researchers, lecturers teaching in chemistry, organic synthesis, pharmaceutical chemistry.

- It is a documentation for pharmaceutical companies to develop new drug type, especially in the field of development of anti-cancer drugs.

- It can be transferred if companies and enterprises have demand for research and development of drugs

6.3. Effects and benefits of research results

6.3.1. In term of the education and training field

- It is to serve undergraduate and postgraduate training at Thai Nguyen University. The results of the research project are good reference material for undergraduate and graduate students, master and doctoral students and lecturers in chemistry at Thai Nguyen university.

6.3.2. In term of relevant science and technology

- The results of this research project have special significance in the field of organic synthesis in general and in that of heterocyclic chemistry in particular. The results of research project. The published results of research project will help Vietnam and international scientists who are working in this field to have more

useful information about the new quinoline derivatives having structures and interesting biological activities .

6.3.3. In term of the socio-economic development

- The results of research project have contributed to raising the number of highly bioactive compounds, increasing the choice of subjects and significantly reducing the cost of research into the production of new drugs. It contributes to the process of finding new strains serving people.

Top of Form

Bottom of Form

6.3.4. In term of the implementing institution and establishments applying research results

- The team of research project is improved the research capacity
- The scientific research cooperation of Thai Nguyen University's staffs with other other facilities in Vietnam and abroad is strengthened.
- Pharmaceutical companies have more research options to find new strains of medications in the field of the growth inhibition of cancer cell strains.

.....day.... month -----2018
Thai Nguyen University

Date: December, 2018
The Principal Investigator of the project

Assoc. Prof.Dr. Duong Nghia Bang

MỞ ĐẦU

Những hợp chất hữu cơ có chứa hệ quinolin, tropolon thể hiện có hoạt tính sinh học đa dạng. Nhiều hợp chất đã được sử dụng làm thành phần chính trong một số loại thuốc lưu hành trên thị trường. Quinin (thuốc chống sốt rét), Sopcain (thuốc gây mê), plasmoxin và acrikhin (thuốc chống sốt rét), Colsamin (thuốc chống mụn nhọt, khối u), Colchicin (chống bệnh gút). Những công trình của [3-6,9-12, 20,30-32] Zhe-Shan Quan, Rui-Hua Guo, Hitomi Suzuki, Maria Koufaki, Minkin V.I, Redington RL, Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Triệu.v.v. cho thấy nhiều nhà hóa học trong nước cũng như trên thế giới tập trung nghiên cứu trong lĩnh vực này.

Chính vì vậy, chúng tôi lựa chọn đề tài **“Tổng hợp và thử hoạt tính sinh học của một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon”** nhằm nghiên cứu tổng hợp thêm những hợp chất mới làm cơ sở và tăng thêm sự lựa chọn trong các ngành công nghiệp có liên quan tới chúng.

Mục tiêu của đề tài là nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất quinolin của 1,3-tropolon bằng phản ứng xúc tác axit của một số 1,2-benzoquinon với 2-methylquinolin. Nghiên cứu xác định cấu trúc của chúng bằng các phương pháp phổ hiện đại như NMR, MS và X-ray. Nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào in vitro trên một số dòng tế bào ung thư ở người nhằm đưa ra định hướng ứng dụng sản phẩm.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. QUINOLIN [1,2,7,8]

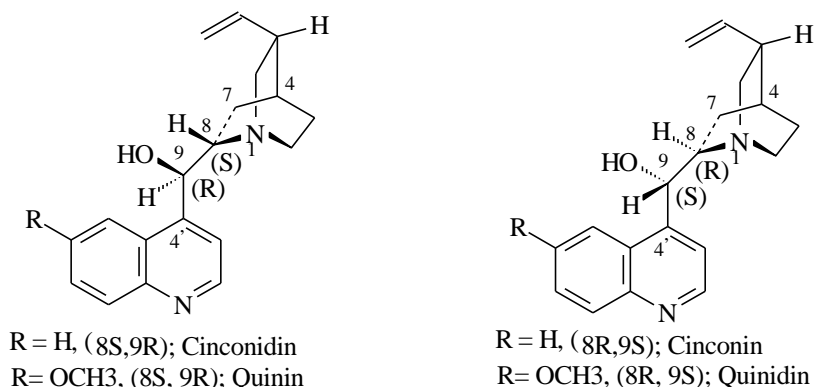
1.1.1. Giới thiệu chung về quinolin

Quinolin đã được biết đến từ năm 1834 khi Runge tách được từ nhựa than đá. Từ đó đến nay, hoá học các hợp chất chứa vòng quinolin phát triển mạnh và đem lại nhiều kết quả đáng quan tâm, đặc biệt là trong hoá dược.

Mặc dù quinolin có trong nhựa than đá, song những hợp chất thiên nhiên quan trọng chứa khung quinolin là những ankaloit.

Trong vỏ rễ cây *Cinchona officinalis* có hàng chục ankaloit, trong đó có hai cặp đối quang đáng chú ý là cặp cinconin/ cinconidin và cặp quinin/quinidin [8]:

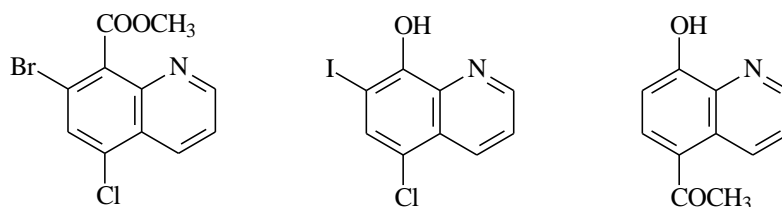
Hình 1.1



Quinin là thuốc trị sốt rét, người ta biết dùng chế phẩm này từ đầu thế kỉ 19, nhưng phải hơn 100 năm sau (1944) Woodward mới tổng hợp toàn phần.

Các dẫn xuất của 8-hydroxiquinolin thường có biểu hiện hoạt tính sinh học khác nhau, đặc biệt là hoạt tính diệt khuẩn, diệt nấm. Đó là các phức selat của 8-hydroxiquinolin, các dẫn xuất halogen và nhiều dẫn xuất khác.

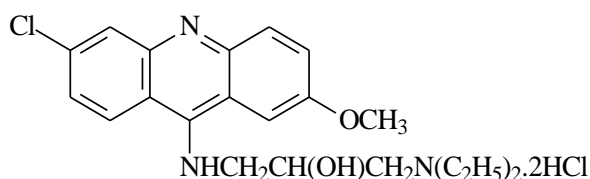
Hình 1.2



Phức selat của 8-hydroxiquinolin với đồng (II) được dùng để phòng nấm mốc cho da thuộc; 5-cloro-7-iodo-8-hydroxiquinolin là chất diệt khuẩn lỵ.

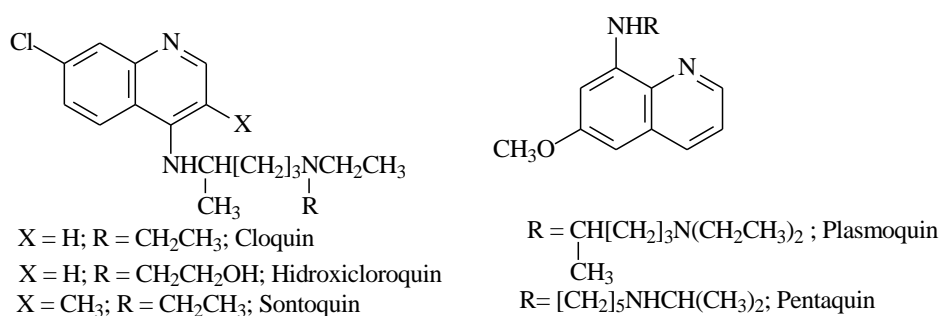
Một dẫn xuất của amioacridin, mang tên thương mại acranil, có tính kháng virut:

Hình 1.3



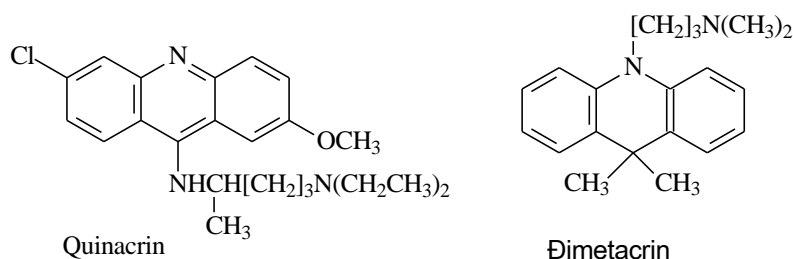
Quinin và cinconin là những hợp chất thiên nhiên chứa vòng quinolin được dùng để trị bệnh sốt rét. Phỏng theo cấu trúc của chất này, người ta đã thành công trong việc tìm kiếm những thuốc tổng hợp có hoạt tính tương tự mà ưu việt hơn, như cloquin, plasmoguin, pentaquin,...

Hình 1.4



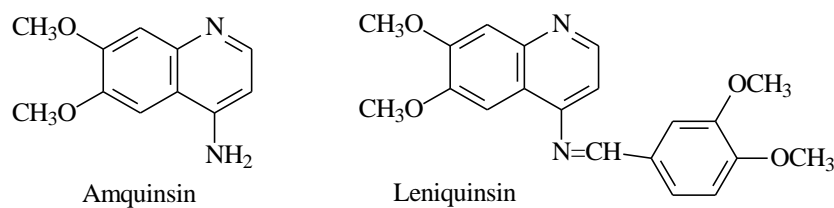
Một số dẫn xuất của acridin cũng biểu hiện hoạt tính chống sốt rét như quinacrin hay đimetacrin.

Hình 1.5



Một số dẫn xuất của 4-aminoquinolin có tác dụng giảm đau, hạ sốt, kháng viêm, hạ huyết áp,... Chẳng hạn 4-amino-6,7-đimetoxxiquinolin (amquinsin) và sản phẩm ngưng tụ với veratrandehit (leniquinsin) là những tác nhân làm giảm huyết áp:

Hình 1.6

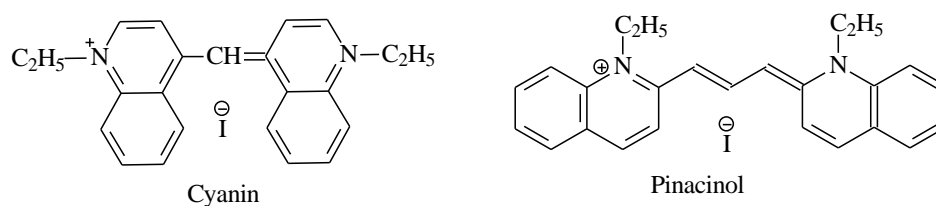


Acrifavin, một hỗn hợp của 3,6-điaminoacridin và 3,6-điamino-10-metylacridini clorua, là một thuốc nhuộm.

Trong khi đó *p*-đimetylaminostirylquinolin và muối amoni iotua bậc bốn có tác dụng ức chế sự phát triển của các khối u và được dùng trong điều trị bệnh máu trắng.

Ngoài ra, Cyanin là một nhóm phẩm nhuộm quan trọng dùng trong kỹ thuật ảnh màu, vì chúng chứa cấu trúc có khả năng hấp thụ ánh sáng ở vùng khả kiến và hồng ngoại. Hai chất tiêu biểu là cyanin và pinacynol:

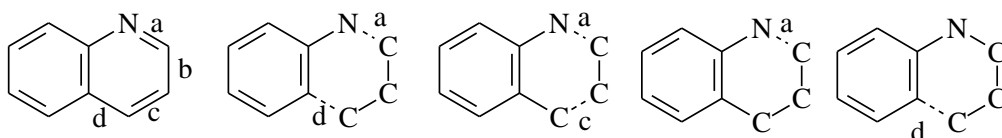
Hình 1.7



1.1.2. Một số phương pháp tiêu biểu tổng hợp quinolin

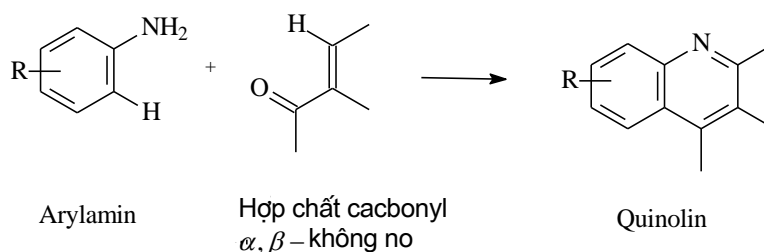
Có nhiều phương pháp tổng hợp vòng quinolin, đa số xuất phát từ arylamin thơm và hợp chất cacbonyl, thực hiện quá trình tạo dị vòng thường bằng cách hình thành hai liên kết a, d, song cũng có khi hình thành các liên kết a, c hoặc chỉ a hay chỉ d.

Hình 1.8



1.1.2.1. Đi từ arylamin và hợp chất cacbonyl α, β -không no. Tổng hợp *Skraup* và tổng hợp *Doebner-von Miller*

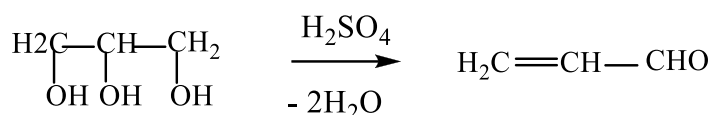
Sơ đồ 1.1



a) Hợp chất cacbonyl α, β -không no

Trong phản ứng *Skraup*, hợp chất cacbonyl α, β -không no là acrolein sinh ra từ glyxerol nhờ tác dụng của axit sunfuric:

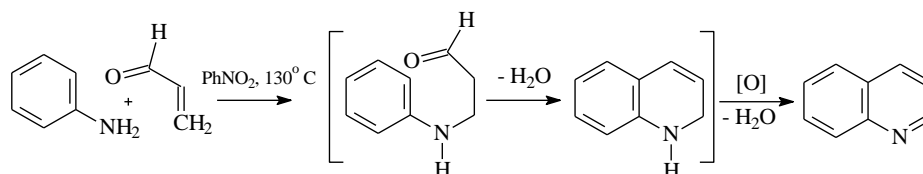
Sơ đồ 1.2



Dùng trực tiếp acrolein thay cho glixerol không được, chủ yếu vì phản ứng quá mãnh liệt.

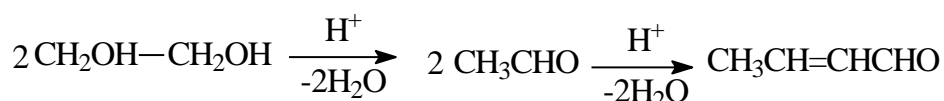
Phản ứng *Skraup* xuất phát từ arylamin và glixerol cho phép tổng hợp vòng quinolin không có nhóm thế ở nhân piridin.

Sơ đồ 1.3



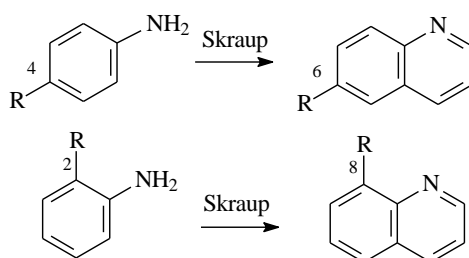
Người ta có thể sử dụng phản ứng này để tổng hợp quinolin với những nhóm thế khác nhau trên nhân benzen cũng như nhân piridin. Giả sử như muốn tổng hợp vòng quinolin có nhóm thế ở nhân piridin cần áp dụng phản ứng *Doebner-von Miller*. Trong công trình công bố đầu tiên (1881), *Doebner* và *von Miller* cho amin thơm tác dụng với etylen glycol; nhờ có xúc tác axit HCl, diol này chuyển thành axetanđehit rồi crotonanđehit:

Sơ đồ 1.4

**b) Amin thơm**

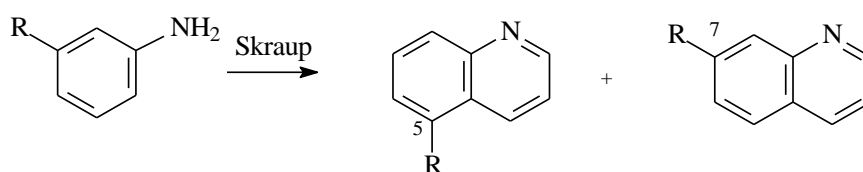
Trong tổng hợp *Skraup* và tổng hợp *Doebner-von Miller*, muốn đưa nhóm thế vào phía vòng benzen, cần sử dụng dẫn xuất thế của anilin. Do sự đóng vòng xảy ra ở vị trí *ortho* còn trống, nên từ dẫn xuất thế ở vị trí thứ 4 của anilin ta sẽ được dẫn xuất thế ở vị trí 6 của quinolin, từ dẫn xuất thế ở vị trí thứ 2 của anilin ta sẽ được dẫn xuất thế ở vị trí 8 của quinolin:

Sơ đồ 1.5



Tuy nhiên đi từ dẫn xuất thế ở vị trí thứ 3 của anilin ta sẽ được hỗn hợp đồng phân dẫn xuất thế ở vị trí 5 và 7 của quinolin:

Sơ đồ 1.6

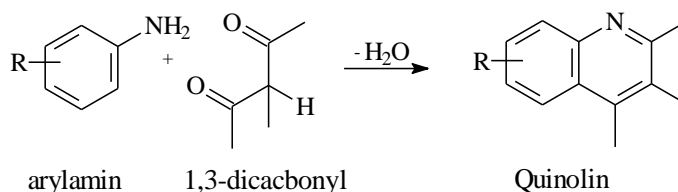


Tỉ lệ giữa hai đồng phân phụ thuộc vào bản chất của nhóm thế R. Nếu R là nhóm hoạt hóa mạnh và định hướng ortho/para (đối với tác nhân electrophin) thì sản phẩm ưu tiên là 7-R-quinolin, trái lại R là nhóm phản hoạt hóa và định hướng meta thì sản phẩm chiếm ưu thế là 5-R-quinolin. Trong trường hợp nhóm R là Cl, Br hay I thì tỉ lệ % hai sản phẩm đồng phân gần như tương đương nhau.

Ngoài các dẫn xuất của anilin thì các amin tham gia phản ứng Skraup có thể là các naphtylamin, aminopiridin, aminoquinolin,...

1.1.2.2. Đi từ arylamin và hợp chất 1,3-dicacbonyl. Tổng hợp Combes.

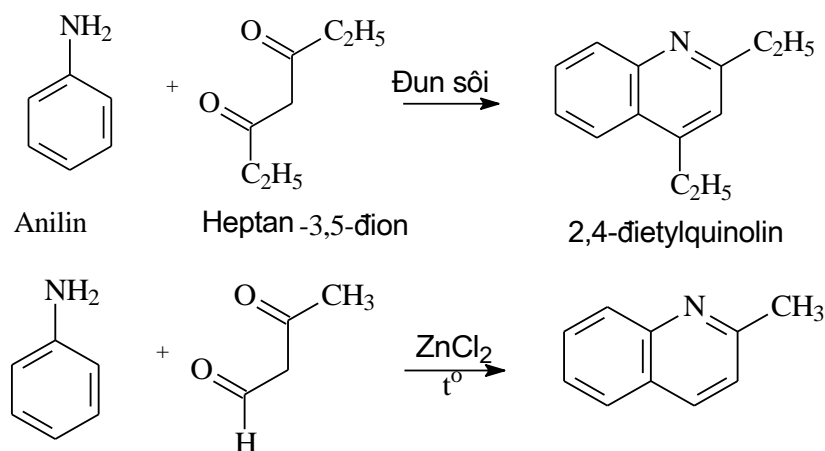
Sơ đồ 1.7



Phản ứng ngưng tụ đóng vòng xảy ra khi đun nóng hỗn hợp arylamin và hợp chất 1,3-dicacbonyl tới khoảng 100°C, có mặt axit mạnh.

Các hợp chất 1,3-dicacbonyl có thể là đixeton dãy béo hoặc dãy thơm và cũng có thể là một xeto andehit.

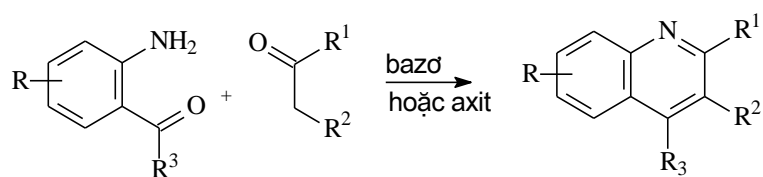
Sơ đồ 1.8



Nếu amin thơm có nhóm thế đẩy electron (OCH_3 , CH_3 ,...), nhất là khi nhóm thế ở vị trí meta, phản ứng sẽ trở nên dễ dàng hơn.

1.1.2.3. Đi từ *o*-axylanilin và hợp chất cacbonyl có nhóm α -metylen. Tổng hợp Friedlander

Sơ đồ 1.9

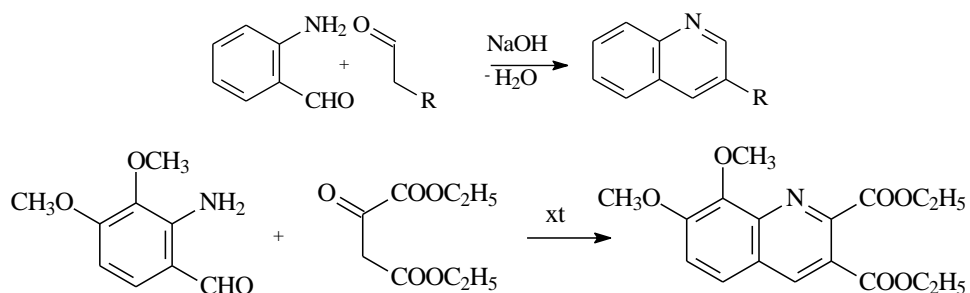


Hợp chất cacbonyl có thể là andehit hoặc xeton ($\text{R}^1 = \text{H}$, anky, aryl, ...) hoặc xeto este, xeto nitrin, xeto amit ($\text{R}^2 = \text{H}$, anky, aryl, COOC_2H_5 , COCH_3 , CN, CONHCH_3 , ...)

Nhóm *o*-axyl của anilin có thể là fomyl, axetyl, aroyl, ...

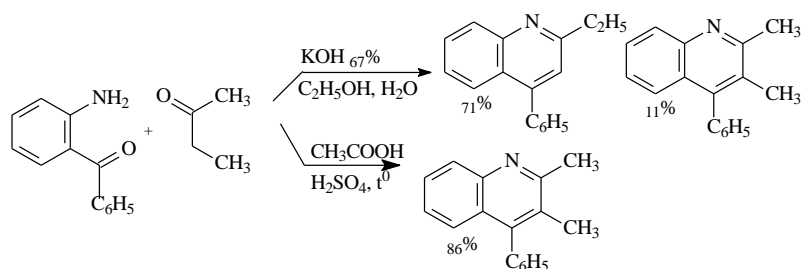
Nếu hợp chất cacbonyl chỉ chứa một nhóm metylen linh động hoặc hai nhóm tương đương nhau, phản ứng *Friedlander* chỉ cho một dẫn xuất quinolin.

Sơ đồ 1.10



Trái lại, trong trường hợp hợp chất cacbonyl có hai nhóm metylen linh động không tương đương nhau, có thể sinh ra hai dẫn xuất của quinolin là đồng phân của nhau.

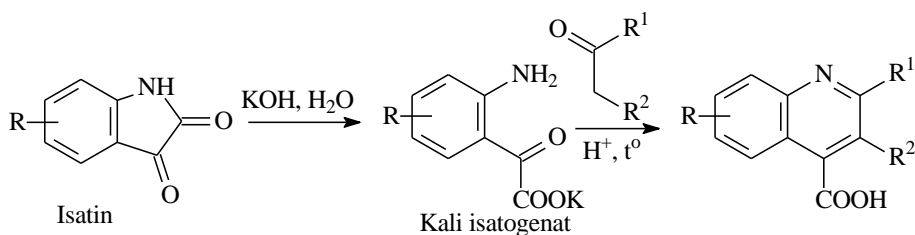
Sơ đồ 1.11



Tổng hợp *Friedlander* chỉ được dùng rất hạn chế vì khó khăn về chất đầu o-axylanilin hoặc là kém bền (các o-aminobenzandehit) hoặc là khó kiềm (các o-aminoxeton thơm có nhóm thế trên vòng). Khó khăn này được khắc phục bằng phương pháp cải tiến *Pfitzinger*.

1.1.2.4. Đi từ isatin và hợp chất cacbonyl có nhóm α -metylen. Tổng hợp *Pfitzinger*.

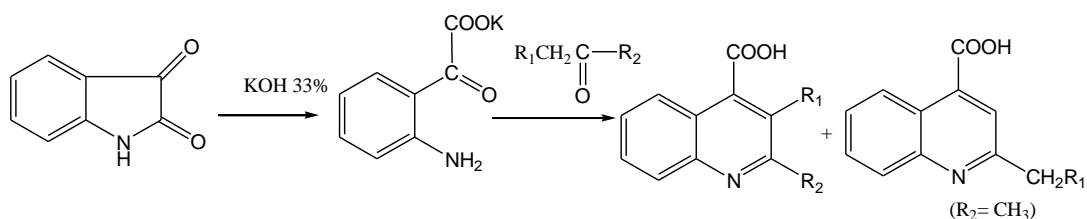
Sơ đồ 1.12



Dựa theo phương pháp này, nhiều dẫn xuất của axit quinolin-4-cacboxylic không có hoặc có nhóm thế trong vòng benzene đã được tổng hợp với mục đích chuyển hoá tiếp theo thành các hợp chất giống quinin về mặt cấu tạo để thực hiện mục đích nghiên cứu dược học và hoá dược.

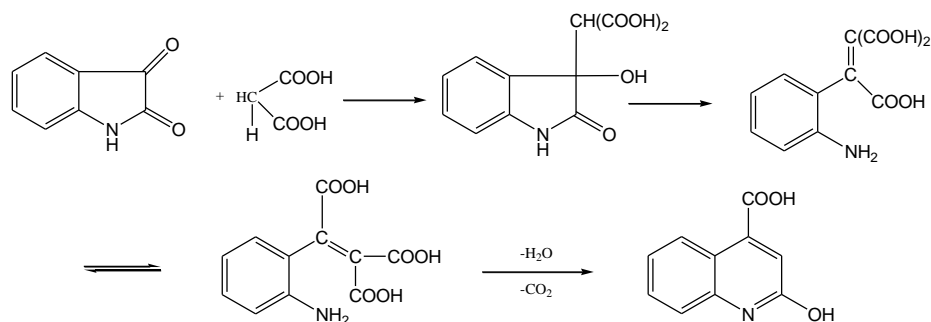
Phương pháp chung để tổng hợp các axit quinolin-4-cacboxylic có nhóm thế ở vị trí số 2 hoặc cả hai vị trí 2 và 3, là ngưng tụ axit isatinic mới sinh ra từ isatin với các hợp chất metylen-xeton như tổng hợp *Friedlander* [1]

Sơ đồ 1.13



Cơ chế của phản ứng Pfitzinger đã được Borsche và Jacobs sơ bộ đề cập đến từ lâu, song chưa xác định được chính xác. Người ta mới chỉ xác nhận được giai đoạn mở vòng isatin khi cho isatin phản ứng với axit malonic [1]

Sơ đồ 1.14

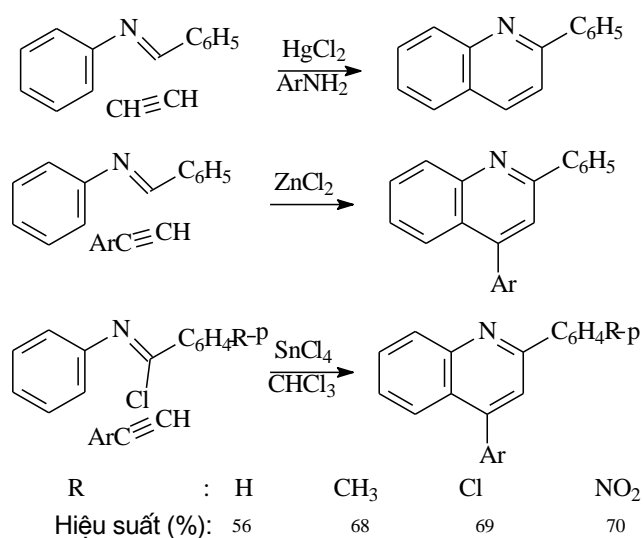


Phương pháp tổng hợp các axit quinolin-4-cacboxylic đã được ứng dụng rộng rãi [1] để tổng hợp các dẫn xuất của quinolin có hoạt tính chống sốt rét và kháng ung thư.

1.1.2.5. Đi từ bazơ Schiff thơm và ankin.

Các phản ứng giữa bazơ Schiff (hay azometin hoặc imin) với ankin đều phức tạp, mà cơ chế phản ứng chưa được nghiên cứu nhiều. Chắc hẳn đây là phản ứng cộng 4+2 cần có chất xúc tác axit Lewis.

Sơ đồ 1.15



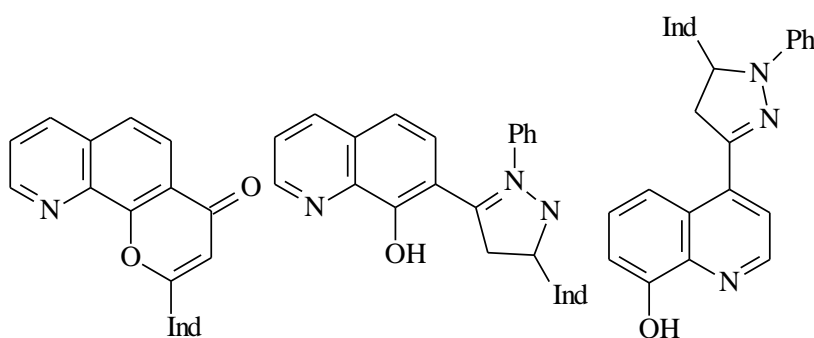
1.1.2.6. Một số nghiên cứu tiêu biểu trong nước về quinolin

Việc nghiên cứu tổng hợp các hợp chất dị vòng có hoạt tính sinh học được các nhà hoá học trong nước bắt đầu nghiên cứu từ lâu. Trong thời gian gần đây họ rất chú trọng nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của các hợp chất dị vòng chứa nitơ, đặc biệt là quinolin. Trong số đó có rất nhiều giáo sư có uy tín trong làng hoá học hữu cơ nước ta như GS.TSKH Nguyễn Minh Thảo, GS.TSKH Nguyễn Đình Triệu, GS. TSKH Ngô Thị Thuận, GS. TS Nguyễn Văn Tuyên, v.v.

Năm 2000, GS.TSKH Nguyễn Đình Triệu cùng nhóm nghiên cứu Khoa Hóa học trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc Gia Hà Nội đã tổng hợp được một số fomazan chứa dị vòng quinolin và chứng minh nhiều tính chất lý thú của hợp chất này.

Năm 2001, GS.TSKH Nguyễn Minh Thảo cùng nhóm nghiên cứu đã nghiên cứu tổng hợp được một số 3-axetyl-4-hidroxi-N-phenyl-quinolin-2-on, ông đã nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất tiêu biểu và đóng góp nhiều kết quả lý thú.

Hình 1.9



Ind: Indolyl-3; 2-metylindolyl-3; 2-phenylindolin-3; N-benzylindolyl-3

Kết quả cho biết, đa số dẫn xuất quinolin tương tự flavon trên có hoạt tính kháng khuẩn cao và ở nhiều nồng độ khác nhau đối với các chủng loại khuẩn *Escherichia coli*, *Pseudomonas roginorz* (trực khuẩn mũ xanh) và *staphylococcus aureus* [9].

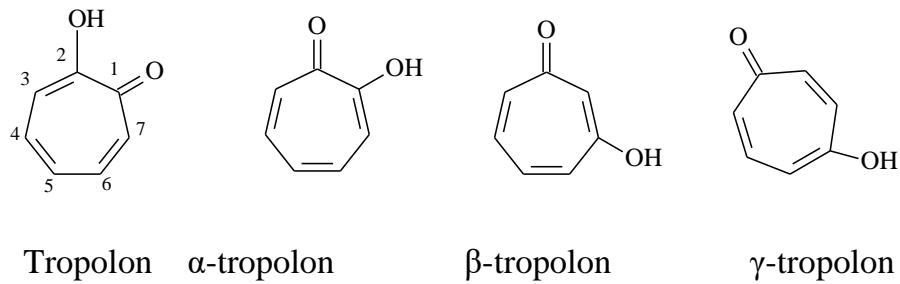
Sau đó, nhóm nghiên cứu của GS.TSKH Nguyễn Minh Thảo còn tổng hợp được thêm nhiều dẫn xuất của quinolon-2, hidroquinon và đặc biệt là một số dẫn xuất của 3-axetyl-4-hidroxi-N-phenyl-quinolin-2-on [10,11,12].

1.2. TROPOLON

1.2.1. Vài nét về cấu tạo của tropolon [13]

Năm 1945 Michael JS Dewar (Michael James Steuart Dewar) phát hiện ra cấu trúc tropolon. Tropolon là một dẫn xuất của tropon, có ba chất đồng phân.

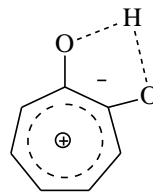
Hình 1.10



Về cơ bản troponon là một axit yếu có $K_a \approx 10^{-7}$. Tropolon được xếp vào lớp hợp chất nonbenzenoid thơm, song nó không tuân theo đầy đủ cấu trúc công thức được đưa ra của loại hợp chất này. Tropolon còn có nhiều cấu trúc cộng hưởng khác mang đặc trưng riêng.

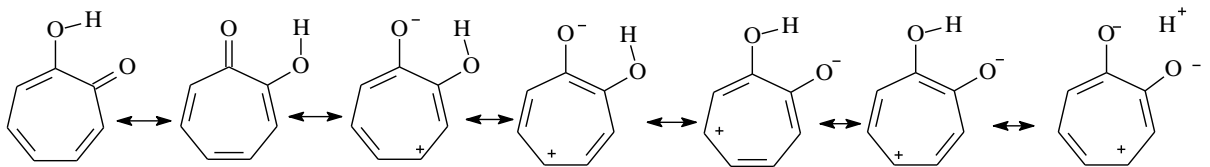
Tropolon được hình thành từ sự lai ghép tất cả các cấu trúc cộng hưởng của nó, có thể vẽ như sau:

Hình 1.11



Như chúng ta có thể thấy, vòng phẳng có electron liên hợp và số electron liên hợp là 6π do đó tropolon được định nghĩa là một chất thơm bởi quy tắc của huckel.

Hình 1.12

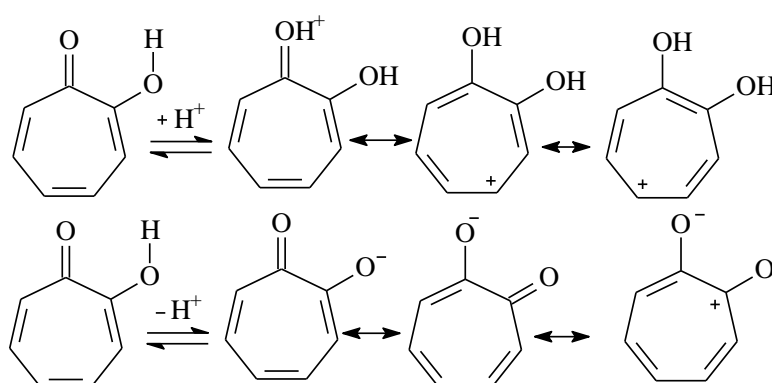


Các cấu trúc liên kết hóa trị của tropolon có thể vẽ ra đã chỉ ra rằng một số lượng lớn cộng hưởng tồn tại ổn định nhiệt động lực học của tropolon. Trên thực tế nhiệt độ được của quá trình đốt cháy tropolon thấp hơn so với tính toán, năng lượng ổn định đó được gọi là năng lượng liên hợp.

Sự tồn tại thuộc tính ion của các cấu trúc cộng hưởng được đảm bảo bởi sự phân cực trong tropolon. Vì độ âm điện mạnh của oxy, và sự ổn định của vòng như một cation thơm, có thời điểm momen lưỡng cực của tropolon là 4,17D.

Cả dạng proton và deproton của tropolon được ổn định bởi sự cộng hưởng. Điều này giải thích tại sao tropolon có cả tính axit (cho proton) và tính bazơ (nhận proton).

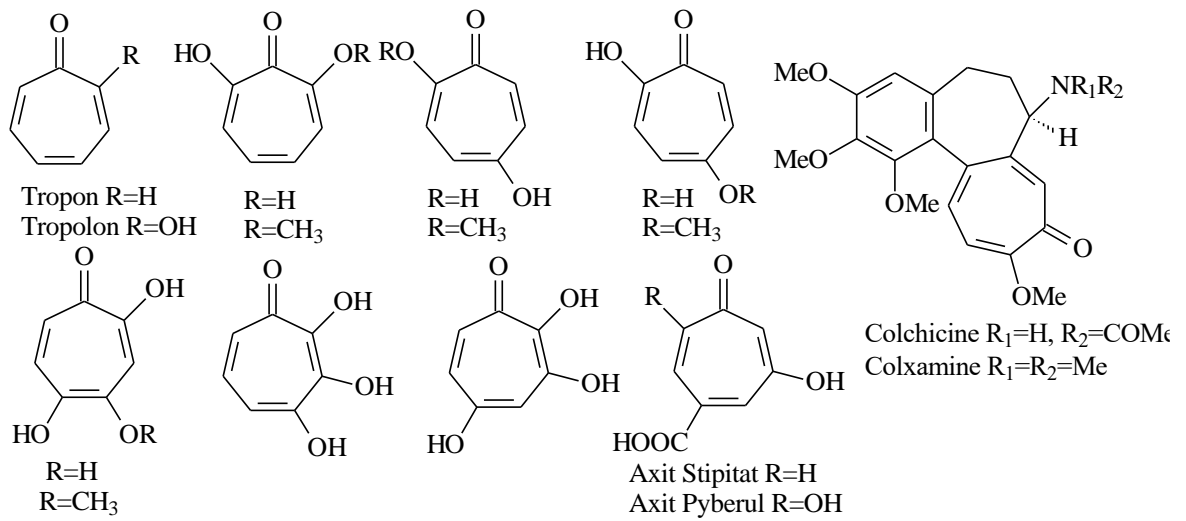
Sơ đồ 24



1.2.2. Một số ứng dụng của dẫn xuất tropolon

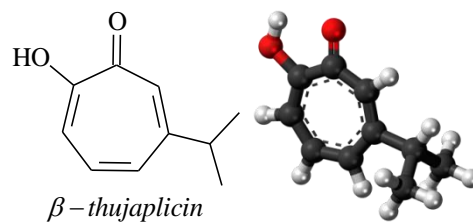
Tropon và tropolon được các nhà hoá học hữu cơ biết đến từ thập kỉ 40 của thế kỉ 20. Chúng tồn tại trong tự nhiên chủ yếu dưới dạng các ancaloit (troponoit, tropolonoit) có trong thực vật, nấm, v.v. Đa số những hợp chất đó thể hiện những hoạt tính sinh học quý giá và đã được sử dụng làm thành phần một số loại thuốc kháng sinh, thuốc chống ung thư, kháng khuẩn [14]. Trong số đó Colchicin được chiết xuất từ hoa *Colchium autumnale* (mọc ở vùng núi Uran, Krum thuộc Ucraina, v.v) được sử dụng để chữa bệnh viêm khớp. Hiện nay nó được sử dụng làm thuốc chữa bệnh gout cấp tính, bệnh viêm gan C và có hoạt tính chống khuẩn Mito [15,16]. Ngoài ra, colchicin được sử dụng trong các bệnh ngoài da ví dụ như actinic keratoses, bệnh vẩy nến... Chính vì vậy, từ các thập niên 60-70 đến nay nhiều công trình nghiên cứu về cấu trúc cũng như hoạt tính sinh học của các hợp chất hữu cơ có chứa hệ tropolon đã được đăng tải trên các tạp chí quốc tế uy tín [17,18]. Dưới đây là một số ví dụ về các hợp chất có chứa hệ tropon và tropolon đã biết.

Hình 1.13



Gần đây, một số nghiên cứu đã khẳng định một số phức bạc (I), nhôm (III) và coban (II) với 4-isopropyltropolon có khả năng kháng khuẩn rất tốt [19]. Hinokitiol (β -thujaplicin) là một tropolon tự nhiên có trong cây tùng bách có khả năng chống ung thư và thiếu máu cục bộ. Nhóm các nhà khoa học Hy Lạp Maria Koufaki, Elissavet Theodorou tại Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry Athens tổng hợp và nghiên cứu khả năng bảo vệ thần kinh của một số dẫn xuất β -Thujaplicin (4-isopropyl-1,2-tropolon) và đã có kết luận chỉ có dẫn xuất piperazin của β -Thujaplicin có khả năng bảo vệ tế bào thần kinh khỏi sự oxi hóa do stress gây ra [20].

Hình 1.14

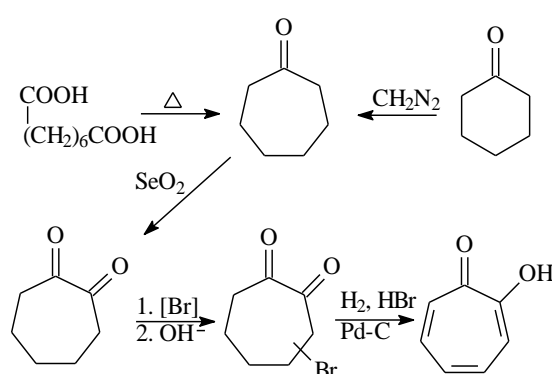


Ngoài ra troponone có tác dụng ức chế mạnh mẽ tới tăng trưởng thực vật, có tác dụng ức chế chống bệnh viêm gan C [16] và có hoạt tính kháng khuẩn và côn trùng, kháng virus, kháng nấm. Chúng đã được biết và sử dụng rộng rãi trong nông nghiệp, sản phẩm lâm sàng, mỹ phẩm và các khu vực khác [21].

1.2.3. Phương pháp tổng hợp α -tropolon.

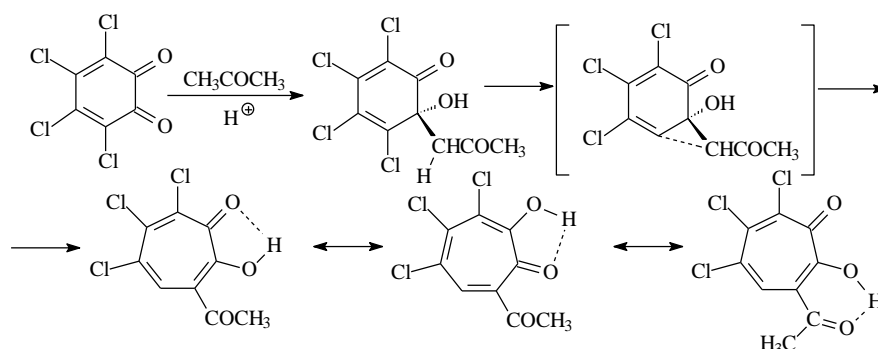
Phương pháp đầu tiên để điều chế 1,2-tropolon xây dựng trên nền tảng biến đổi từ xicloheptan-1,2-dion [22]. Xicloheptan-1,2-dion thu được từ phản ứng oxi hoá xicloheptanon bằng SeO_2 . Brom hoá bằng Brom [23] hoặc N-Bromsuccinimit [24] sau đó thực hiện phản ứng tách HBr trong điều kiện có chất xúc tác ở nhiệt độ cao hay có mặt của bazơ sẽ tạo ra 1,2-tropolon. Phản ứng này cũng có thể áp dụng một số dẫn xuất khác của 1,2-tropolon nhưng do giai đoạn brom hoá và giai đoạn dehidrobrom hoá xảy ra với hiệu suất rất thấp cho nên hiệu suất tổng thể cũng rất thấp.

Sơ đồ 1.16



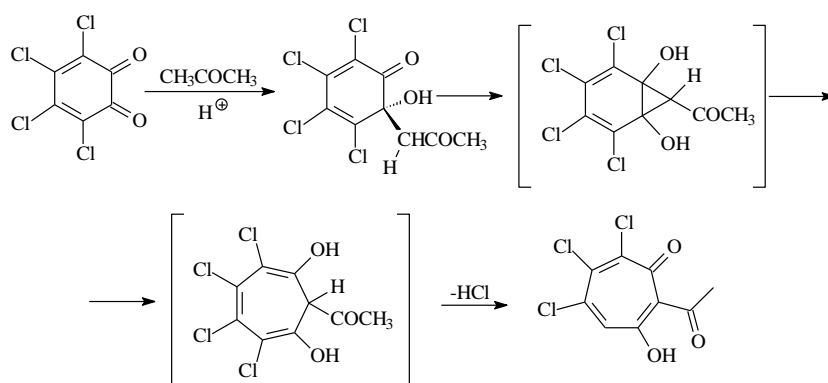
Một trong những phương pháp thường gặp trong các tài liệu về tổng hợp tropolon là tạo ra hệ bixiclo sau đó thực hiện phản ứng mở vòng. Ví dụ như phản ứng của 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinon (*o*-cloranil) với axeton tạo ra 7-axetyl-3,4,5-triclo-1,2-tropolon. [25]

Sơ đồ 1.17



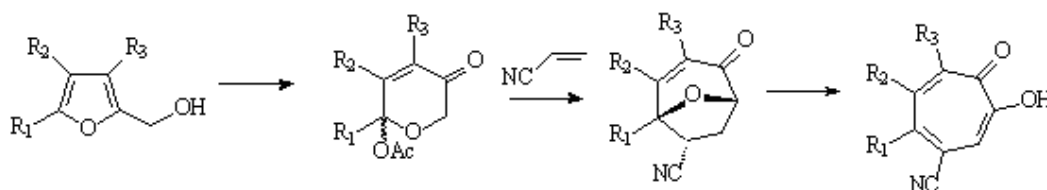
Nhưng về sau này một số tác giả khác [24] dùng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều đã chỉ ra rằng kết quả của phản ứng trên tạo thành 1,3-tropolon chứ không phải là 1,2-tropolon. Cơ chế hình thành 1,3-tropolon theo sơ đồ dưới đây:

Sơ đồ 1.18



Cách đây không lâu một số nhà khoa học đưa ra phương pháp tổng thể dùng để tổng hợp 4-nitro-1,2-tropolon theo sơ đồ dưới đây từ dẫn xuất của furan [25].

Sơ đồ 1.19

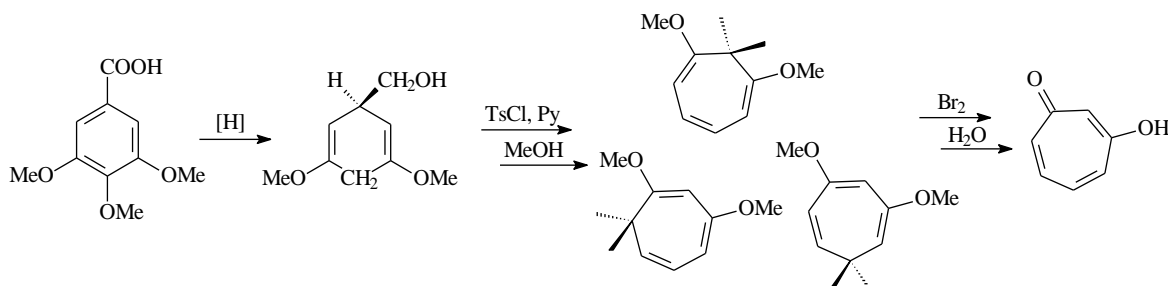


1.2.4. Phương pháp tổng hợp β -tropolon.

Năm 1954 một số nhà khoa học đã lần đầu tiên thu được 1,3-tropolon ở trạng thái picrat với hiệu suất vô cùng nhỏ từ phản ứng decarboxyl axit 3,5-dimethoxyhepta-1,3,5-trien [25].

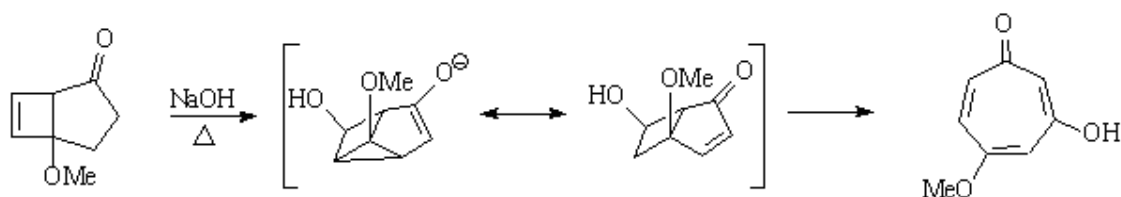
Sau đó xuất hiện nhiều hơn các phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của 1,3-tropolon. Một trong những phương pháp nổi bật là bắt nguồn từ 3,4,5-trimethoxy-axit-benzoic trải qua rất nhiều giai đoạn đã thu được 1,3-tropolon [26] theo sơ đồ dưới đây:

Sơ đồ 1.20



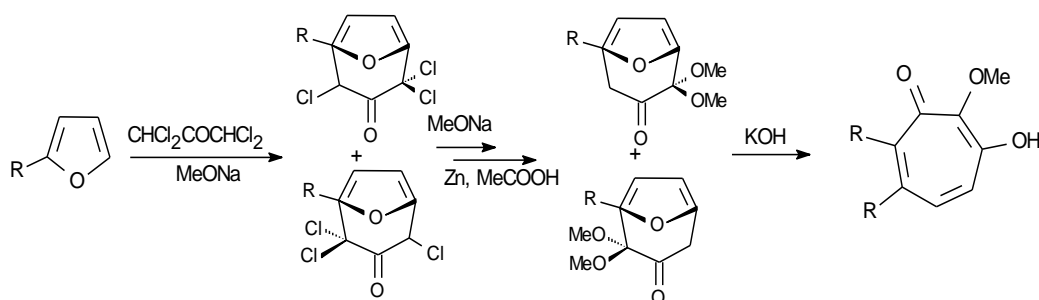
Cũng vậy các tác giả trên [14] đã đặt nền móng phản ứng mở vòng từ hệ thống bixyclo để tạo ra dẫn xuất của 1,3-tropolon với hiệu suất cao theo sơ đồ sau:

Sơ đồ 1.21



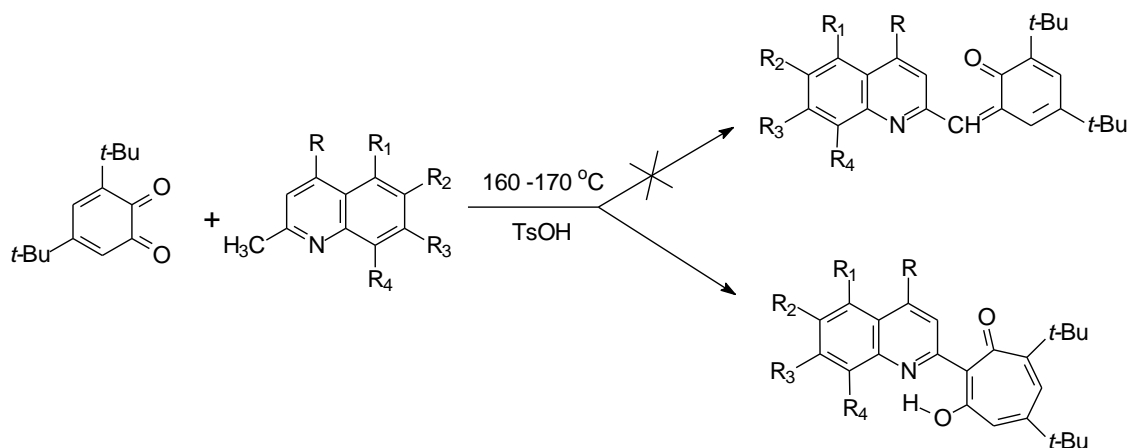
Cách đây không lâu một số tác giả [15] đưa ra phương pháp tổng hợp dẫn xuất 1,3-tropolon chỉ qua 4 giai đoạn có thể thu được các 2-alkoxi-1,3-tropolon với hiệu suất từ 20-37% bắt đầu từ 2-alkyl-furan theo sơ đồ sau

Sơ đồ 1.22



Năm 2003 Komissarov V. N.[27] cùng các cộng sự đã tìm ra phương pháp tổng hợp 1,3 – tropolon bằng phản ứng ngưng tụ không dung môi với xúc tác axit ở nhiệt độ 160-170°C theo sơ đồ sau:

Sơ đồ 1.23

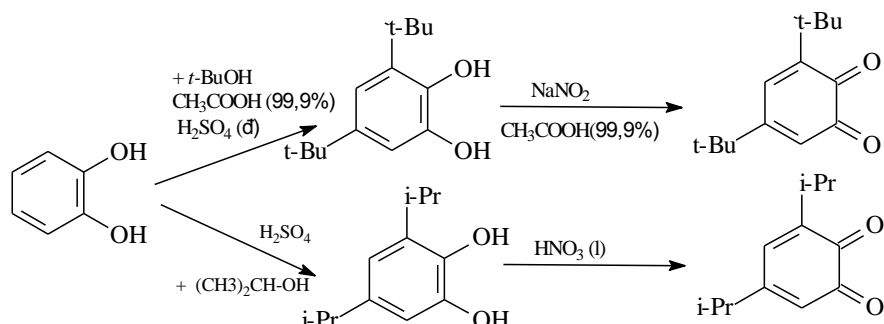


Có thể là do ở nhiệt độ quá cao, sản phẩm có thể bị phân hủy một phần nên hiệu suất thu được không cao (9-16%).

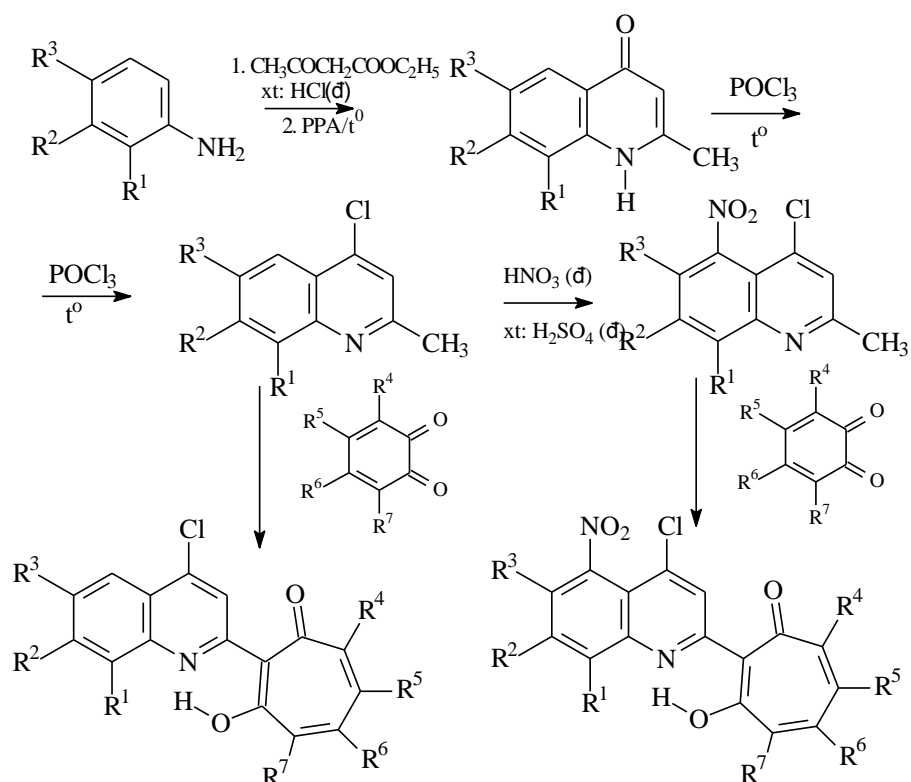
CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM

2.1. Sơ đồ tổng hợp

Sơ đồ 2.1.



Sơ đồ 2.2.



2.2. Phương pháp thực hiện.

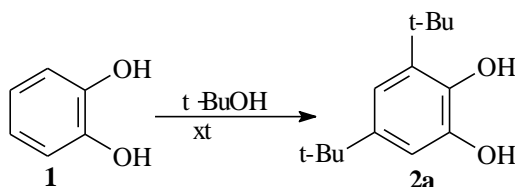
- Sắc kí bản mỏng thực hiện trên bản mỏng silicagel tráng sẵn trên bản nhôm mỏng (Merk), Sắc kí cột sử dụng bột silicagel (Merk), Al_2O_3 trên cột thủy tinh
- Nhiệt độ nóng chảy thực hiện trong ống capila đo trong glyxerol đun nóng
- Hóa chất thực hiện được cung cấp bởi hãng Sigma – Aldrich, Merck, Trung Quốc, Việt Nam, tùy vào phản ứng cụ thể.

- Nhiệt độ nóng chảy thực hiện trong ống capila đo trong glixerol.
- Phổ NMR - ^1H và NMR - ^{13}C thực hiện trên máy “Bruker-Advance 500 MHz” và “Bruker-DRX300” (300.13MHz)
- Phổ MS được đo trên máy Agilent 1260 Series Single Quadrupole LC/MS Systems.
- Phổ IR của các chất nghiên cứu được ghi trên máy Spectrum Two Perkin Elmer tại Phòng Hóa dược, Viện Hoá học, đo ở dạng ép viên với KBr rắn.
- Thực nghiệm làm tại phòng thí nghiệm Hóa hữu cơ, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học - ĐHTN.

2.3. Tổng hợp một số 1,2-benzoquinon

2.3.1. Tổng hợp 3,5-đi(*tert*-butyl)catechol

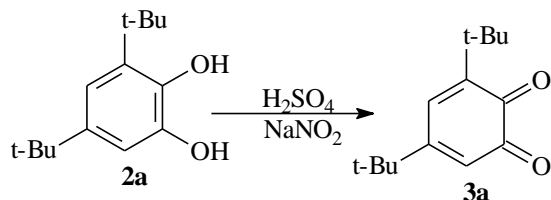
Sơ đồ 2.3



Trong điều kiện làm lạnh và lắc đều đổ từ từ từng phần nhỏ 72ml axit sunfuric đặc (trong 1,5 giờ) vào dung dịch gồm 40gam (0,364mol) catechol hoà tan trong 90ml *tert*-butanol, 90ml axit axetic (băng). Ban đầu không màu chuyển sang hồng nhạt. Sau đó thấy kết tủa nổi lên, dạng keo, có màu trắng đục. Sau 12 giờ lọc lấy tinh thể, rửa lại bằng nước. Sấy khô sản phẩm và kết tinh lại bằng ete dầu lửa. Thu được 43,64g (H = 54%) sản phẩm tinh khiết với $T_{nc} = 100-101^{\circ}\text{C}$.

2.3.2. Tổng hợp 3,5-đi(*tert*-butyl)-1,2-benzoquinon

Sơ đồ 2.4

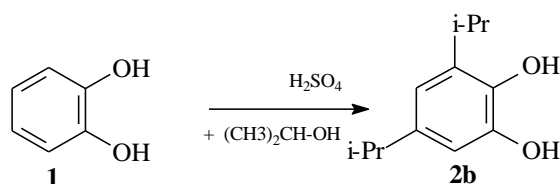


Trong điều kiện khuấy đều ở nhiệt độ phòng, thêm từ từ 12,43 g (0,18 mol) NaNO_2 (trong 1h) vào dung dịch gồm 40 gam (0,18 mol) 3,5-đi(*tert*-butyl)catechol tan trong 80ml axit axetic (băng). Thấy hiện tượng là có kết tủa màu đỏ tím. Sau 12 giờ đem

lọc lấy tinh thể và rửa lại bằng nước. Sấy khô sản phẩm thu được và kết tinh lại bằng ete dầu lửa thu được 28,5 gam (H=72%) sản phẩm màu đỏ sẫm. $T_{nc} = 118-119^{\circ}\text{C}$.

2.3.3. Tổng hợp 3,5-đi(iso-propyl)catechol

Sơ đồ 2.5

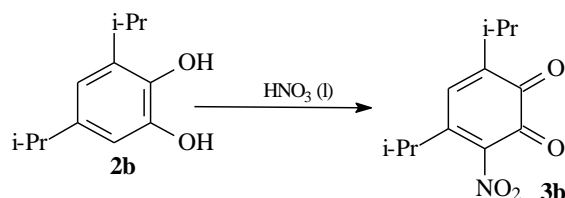


Dung dịch 11g (0,1 mol) Catechol, 5 ml $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{đ})$ trong 100 ml iso-propylic. Đun hồi lưu trong thời gian 1h. Chung cất iso-propylic với tốc độ chậm. Sau khi chung cất 75 ml ancol, làm lạnh hỗn hợp và cho thêm 200 ml nước cất. Làm lạnh, lọc lấy kết tủa và kết tinh lại bằng ete dầu lửa. Thu được 6.8 g tinh thể màu trắng, H = 35%, $t_{nc} = 67-69^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz) (phổ 1-phụ lục): 1.20-1.27 m (12H, CH_3), 2.79 m (1H, CH), 3.18 m (1H, CH), 4.51 s (2H, OH), 6.60 d (1H, $\text{H}_{\text{Ar.}}$, $J = 2.1$ Hz), 6.64 d (1H, $\text{H}_{\text{Ar.}}$, $J = 2.1$ Hz).

2.3.4. Tổng hợp 4,6-đi(iso-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon

Sơ đồ 2.6



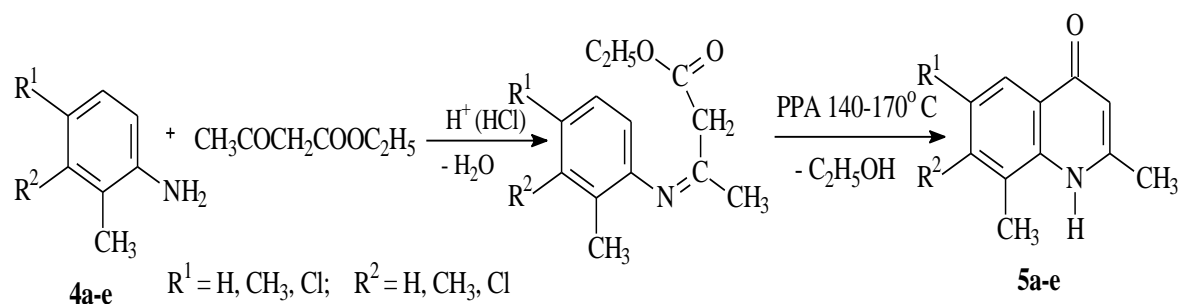
Dung dịch 10 g 3,5-Đi(iso-propyl) Catechol (5,1 mmol) trong 100ml ete dầu lửa, cho thêm 15-20 ml HNO_3 loãng và giữ trong thời gian từ 30 - 60 phút. Nitro quinon không tan trong ete dầu lửa và tạo lớp mỡ. Sau khi cho thêm nước, lớp mỡ này lắng xuống đáy bình. Chiết dung dịch với mỡ, rửa bằng nước và làm khô (loại sạch nước). Hòa tan mỡ vào iso-propylic và cho bay hơi iso-propylic nhiều nhất có thể. Sau khi làm lạnh sẽ tạo kết tủa các tinh thể màu đỏ đó là 4,6-Đi(iso-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon. Thu được 2.0 g tinh thể màu đỏ (H = 16%) có $t_{nc} = 125-127^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz) (phổ 2 – phụ lục) : 1.17 s (3H, CH_3), 1.19 s (3H, CH_3), 1.24 s (3H, CH_3), 1.27 s (3H, CH_3), 2.92 m. (1H, CH), 3.04 m. (1H, CH), 6.78 d (1H, H_{Ar} , $J = 1.2$ Hz).

2.4. Tổng hợp quinolin

2.4.1. Tổng hợp 2,8-đimetylquinolin-4(1H)-on

Sơ đồ 2.7



Cho vào bình nón 0,1 mol aniline **4a-e**, 30 ml ethylaxetoaxetat và vài giọt HCl đặc làm xúc tác. Sau khoảng 30 phút khi thấy những giọt hơi nước ngưng tụ trên thành bình chúng ta cho thêm khoảng 15 g Na_2SO_4 để hút nước. Hỗn hợp giữ ở nhiệt độ phòng khoảng 12 giờ, sau đó được chuyển sang bình cầu 3 cổ. Đổ thêm vào bình khoảng 60 ml PPA (Poli Axit Photphoric). Lắp thêm sinh hàn, nhiệt kế và máy khuấy. Đun nóng từ từ tới khi hỗn hợp ở nhiệt độ 140°C thì bắt đầu tính giờ. Sau 2h hỗn hợp để nguội và rót sang cốc thủy tinh dung tích 1L có chứa sẵn 0,5 kg H_2O đá. Trung hoà hỗn hợp bằng dung dịch NaOH 40% cho đến môi trường trung tính. Lọc kết tủa, rửa bằng nước nóng, sấy khô, kết tinh lại bằng ancol isopropylic thu được sản phẩm là 2,8-đimetylquinolin-4(1H)-on **5a-e**.

2,8-đimetylquinolin-4(1H)-on **5a** H=67%. $T_{\text{nc}} = 220^\circ\text{C}-222^\circ\text{C}$.

2,7,8-trimetylquinolin-4(1H)-on **5b** H=83,8% với $T_{\text{nc}}=221-223^\circ\text{C}$.

2,6,8-trimetylquinolin-4(1H)-on **5c** H = 74% với $T_{\text{nc}} = 250-252^\circ\text{C}$.

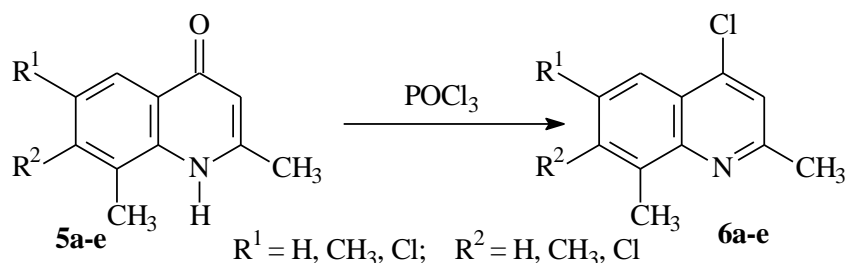
7-clo -2,8-trimetylquinolin-4(1H)-on **5d** H=83,8% $t_{\text{nc}} = 221^\circ\text{C}-223^\circ\text{C}$

6-clo -2,8-trimetylquinolin-4(1H)-on **5e** H=59,2%. $t_{\text{nc}} = 235^\circ\text{C}-237^\circ\text{C}$

2.4.2. Tổng hợp các dẫn xuất của 4-clo-2,8-đimetylquinolin (6a-e)

Tổng hợp 4-clo-2,8-đimetylquinolin 6a

Sơ đồ 2.8

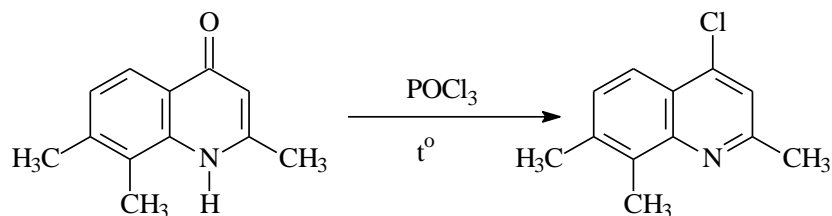


Cho vào bình cầu 2 cổ dung tích 250ml 0,05 mol 2,8-đimetylquinolin-4(1H)-on **5a**. Lắp sinh hàn và phễu nhỏ giọt, dùng phễu nhỏ giọt thêm từng phần nhỏ 30 ml POCl_3 cho tới khi 2,8-đimetylquinolin-4(1H)-on tan hết. Tháo phễu nhỏ giọt và đập nhánh nhỏ bằng nút thủy tinh, sau đó đun sôi nhẹ trong vòng 3h. Hỗn hợp được làm nguội, chuyển từ từ sang cốc thủy tinh dung tích 1lit có chứa sẵn 0,5 kg H_2O đá. Trung hoà hỗn hợp bằng NaOH 40% đến môi trường trung tính. Lọc lấy kết tủa, sấy khô, tinh chế qua cột sắc kí chứa silicagel bằng dung môi CHCl_3 . Kết tinh lại bằng ancol isopropylic, thu được 4-clo-2,8-đimetylquinolin **6a** (H=59%). $T_{nc} = 69^\circ\text{C} - 71^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz) (phổ 1-phụ lục): 2,69 (s, 3H, 8- CH_3); 2,78 (s, 3H, 2- CH_3); 7,33 (s, 1H, 3-CH); 7,41 (t, 1H, 6-CH, $J=7,5$); 7,52 (d, 1H, 7-CH, $J=6,5$); 8,00 (d, 1H, 5-CH, $J=8,5$).

Tổng hợp 4-clo-2,7,8-trimetylquinolin 6b

Sơ đồ 2.9

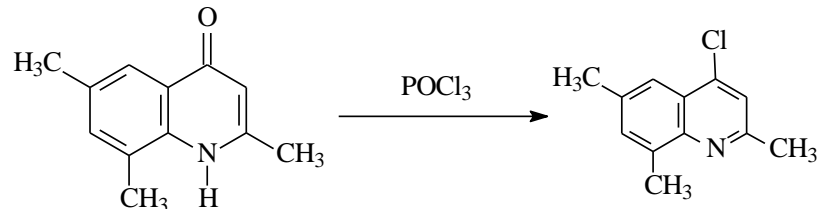


Bằng phương pháp tương tự **6a** thu được sản phẩm 4-clo-2,7,8-trimetylquinolin **6b**, là tinh thể màu trắng H= 80,7% với $T_{nc} = 102-104^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 2,49 (s, 3H, 7-Me), 2,70 (s, 3H, 8-Me), 2,74 (s, 3H, 2-Me), 7,30 (s, 1H, 3-H), 7,36 (d, 1H, 6-H, $J=8,5$ Hz), 7,92 (d, 1H, 5-H, $J = 8,5$ Hz).

Tổng hợp 4-clo-2,6,8-trimetylquinolin 6c

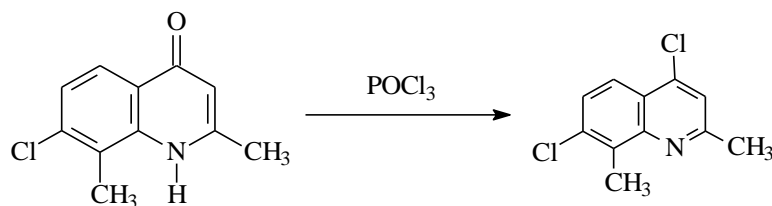
Sơ đồ 2.10



Bằng phương pháp tương tự thu được sản phẩm 4-clo-2,6,8-trimetylquinolin **8c**, là tinh thể màu trắng hiệu suất 63% với $T_{\text{nc}} = 109-111^\circ\text{C}$.

Tổng hợp 4,7-diclo- 2,8-dimetylquinolin 6d

Sơ đồ 2.11

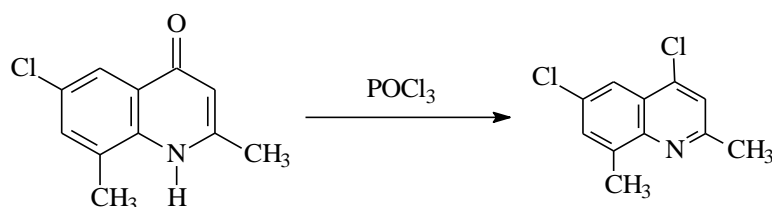


Bằng phương pháp tương tự thu được sản phẩm 4,7-diclo-2,8-dimetylquinolin **6d**, là tinh thể màu trắng hiệu suất $H = 82,2\%$ với $T_{\text{nc}} = 102-104^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz) (phổ 1-phụ lục): 2,71 (s, 3H, 2- CH_3); 2,85 (s, 3H, 8- CH_3); 7,35 (s, 1H, 3-CH); 7,52 (d, 1H, 6-CH, $J=8,5$); 7,95 (d, 1H, 5-CH, $J=8,5$).

Tổng hợp 4,6-diclo- 2,8-dimetylquinolin 6e

Sơ đồ 2.12



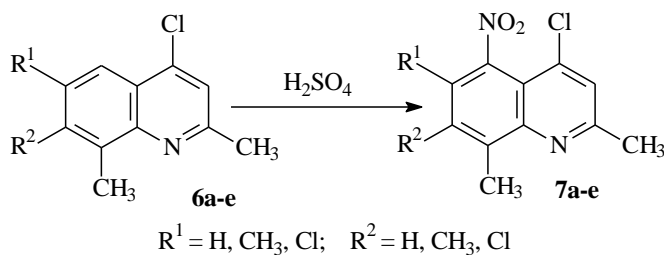
Bằng phương pháp tương tự thu được sản phẩm 4,6-diclo-2,8-dimetylquinolin **6e**, là tinh thể màu trắng hiệu suất $H = 75,6\%$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 2,70 (s, 3H, 8-Me), 2,75 (s, 3H, 2-Me), 7,37 (s, 1H, 3-H), 7,50 (d, 1H, 7-H, $J=2,0$ Hz), 7,99 (d, 1H, 5-H, $J = 2.5$ Hz).

2.4.3. Tổng hợp các dẫn xuất của 5-nitro-4-clo-2,8-dimethylquinolin (7a-e)

Tổng hợp 5-nitro-4-clo-2,8-dimethylquinolin 7a

Sơ đồ 2.13

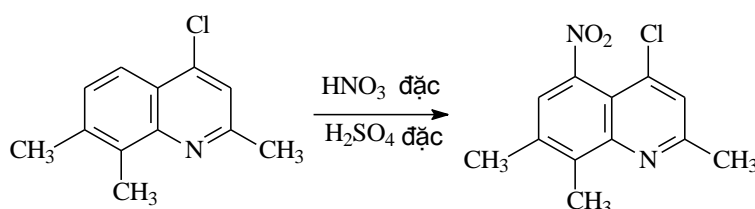


Hòa tan 0,05mol 4-clo-2,8-dimethylquinolin **6a** vào 70 ml H_2SO_4 ở t° từ 10-15 $^\circ\text{C}$. Dung dịch được làm lạnh tới -5 $^\circ\text{C}$ và thêm từng giọt hỗn hợp gồm 15ml H_2SO_4 (đặc) và 15ml HNO_3 (đặc). Giữ nhiệt độ trong thời gian phản ứng không quá 5 $^\circ\text{C}$. Thu bỏ hệ làm lạnh, khuấy đều dung dịch ở nhiệt độ 20-25 $^\circ\text{C}$ trong thời gian 3h. chuyển dung dịch sang cốc thủy tinh dung tích 1lit đựng sẵn 0,3 kg nước đá tinh khiết. Dung dịch được trung hòa bằng NaOH 40%. Lọc lấy kết tủa rửa bằng nước ấm, làm khô, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ($\text{CHCl}_3/\text{silica gel}$). Sản phẩm kết tinh lại bằng ancol isopropylic thu được 5-nitro-4-clo-2,8-dimethylquinolin **7a** ở dạng tinh thể màu vàng nhạt. $\text{H}=60\%$ với $T_{\text{nc}} = 106-108$ $^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz) (phổ 2-phụ lục): 2,72 (s, 3H, 8- CH_3); 2,79(s, 3H, 2- CH_3); 7,47 (s, 1H, 3-CH) ; 7,55(d, 1H, 6-CH, $J=8,0$); 7,59 (d, 1H, 7-CH, $J=7,5$).

Tổng hợp 5-nitro-4-clo-2,7,8-trimethylquinolin 7b

Sơ đồ 2.14

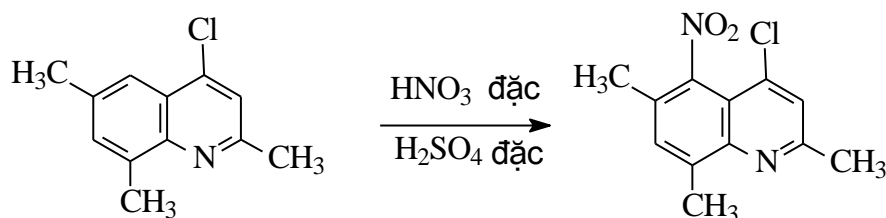


Bằng phương pháp tương tự thu được sản phẩm là tinh thể màu trắng hiệu suất $\text{H} = 82\%$ với $T_{\text{nc}} = 107-109$ $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 2,51 (s, 3H, 7-Me), 2,72 (s, 3H, 8-Me), 2,76 (s, 3H, 2-Me), 7,41 (s, 1H, 3-H), 7,53 (s, 1H, 6-H).

Tổng hợp 5-nitro-4-clo-2,6,8-trimetylquinolin 7c

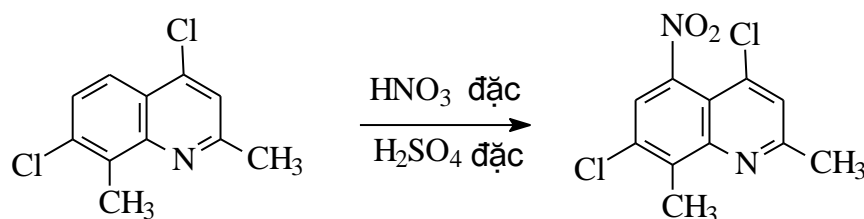
Sơ đồ 2.15



Bằng phương pháp tương tự thu được sản phẩm là tinh thể màu trắng hiệu suất thu được sản phẩm màu vàng nhạt $H=73\%$ với $T_{nc} = 102-104^\circ\text{C}$.

Tổng hợp 5-nitro - 4,7-điclo-2,8-đimetylquinolin 7d

Sơ đồ 2.17

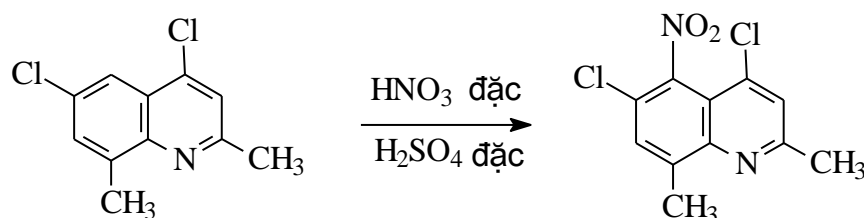


Bằng phương pháp tương tự thu được sản phẩm là tinh thể màu trắng hiệu suất thu được sản phẩm màu vàng nhạt $H=62,6\%$ với $T_{nc} = 109-111^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz) (phổ 2-phụ lục): 2,76 (s, 3H, 2- CH_3); 2,91(s, 3H, 8- CH_3); 7,48 (s, 1H, 3-CH) ; 7,70 (s, 1H, 6-CH).

Tổng hợp 5-nitro - 4,6-điclo-2,8-đimetylquinolin 7e

Sơ đồ 2.18



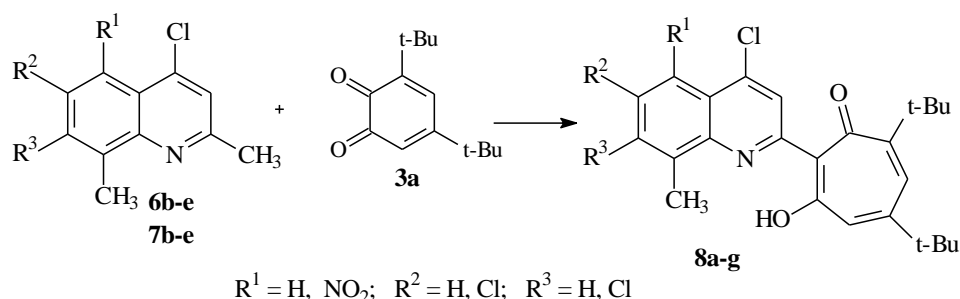
Bằng phương pháp tương tự thu được sản phẩm là tinh thể màu trắng hiệu suất thu được sản phẩm màu vàng nhạt $H=70,1\%$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 2,72 (s, 3H, 8-Me), 2,79(s, 3H, 2-Me), 7,49 (s, 1H, 3-H), 7,62 (s, 1H, 7-H).

2.5. Tổng hợp các dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon

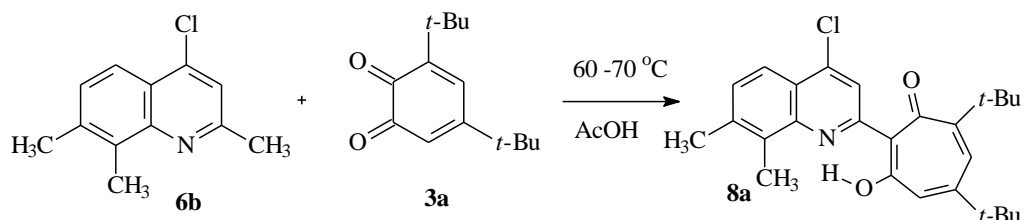
2.5.1. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-đi(*tert*-butyl)-1,3-tropolon (8a-g)

Sơ đồ 2.19



Tổng hợp 2-(4-điclo-7,8-đimetylquinolin-2-yl)-5,7-đi(*tert*-butyl)-1,3-tropolon (8a)

Sơ đồ 2.20

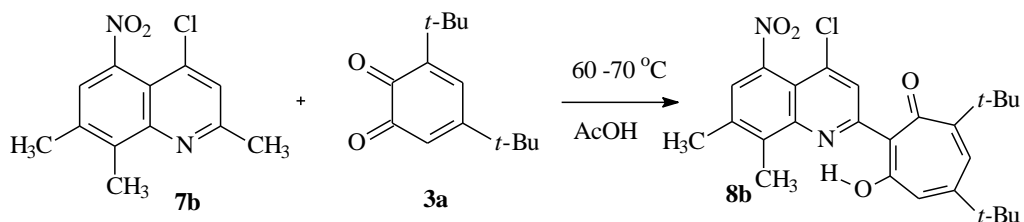


Hòa tan 1,03g (5mmol)quinolin **6b** bằng 8ml axit axetic (99,9%) trong bình tam giác dung tích 50ml, sau đó thêm vào dung dịch 2,2g (10mmol) 3,5-đi(*tert*-butyl)-1,2-benzoquinon, đun nóng nhẹ cho tan hoàn toàn và giữ ở nhiệt độ từ 60-70°C trong thời gian khoảng 18h. Làm lạnh hỗn hợp, lọc kết tủa và rửa sạch theo thứ tự bằng nước cất, cồn, ete dầu lửa (làm lạnh). Kết tinh lại bằng iso propylic, thu được 0,20g (H = 23,5%)2-(4-clo-7,8-dimetyl-quinolin-2-yl)-5,7-đi(*tert*-butyl)-1,3-tropolon **8a** dạng tinh thể màu vàng sáng. $T_{nc}=234-236^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 2,49 (s, 3H, 7-Me), 2,55 (s, 3H, 8-Me), 2,68 (s, 3H, 2-Me), 6,64 (s, 1H, 3-H), 7,43 (d, 1H, 6-H, $J=8,5$ Hz), 7,98(d, 1H, 5-H, $J = 8.5$ Hz).

Tổng hợp 2-(5-nitro-4-clo-7,8-dimetylquinolin-2-yl)-5,7-đi(*tert*-butyl) -1,3-tropolon (8b)

Sơ đồ 2.21



Thực hiện phản ứng tương tự phản ứng tổng hợp chất (**8a**) của 5 mmol quinolin (**7b**) với 2,2g (10 mmol) benzoquinon **3**. Thu được tinh thể màu vàng sáng là hợp chất (**8b**) với H=29,0%. $T_{nc}= 234-236^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 1,26 (s, 9H, 5-CMe₃); 1,36 (s, 9H, 7-CMe₃); 2,57 (s, 3H, 8'-Me); 2,60 (s, 3H, 7'-Me); 6,67 (d, 1H, 4-H, $J = 1,5$); 6,89 (d, 1H, 6-H, $J = 1,5$); 7,36 (s, 1H, 3'-H); 8,06 (s, 1H, 6'-H); 17,64(s, 1H, 3-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 173,9 (C=O); 164,8 (C-3); 162,1 (C-7); 157,2(C-2'); 150,0 (C-5); 146,1 (C-5'); 143,4 (C-9'); 140,1 (C-4'); 139,4 (C-8'); 132,5 (C-7'); 127,2 (C-2); 122,0 (C-6); 118,9 (C-3'); 114,1 (C-6'); 113,4 (C-4); 109,5 (C-10); 39,0 (C-C7); 38,1 (C-C5); 30,7 (3C-C-C7); 29,6 (3C-C-C5), 20,1 (C-C8'), 14,5 (C-C7').

MS (m/z): 467 [M-H]⁻, và Phổ +MS, 469 [M+H]⁺,

IR (KBr): 3120; 2965; 1652; 1612; 1574; 1535; 1465; 1373; 1302; 1238; 1090; 913; 888; 865; 835; 778; 762; 720; 643; 547; 460(cm^{-1}).

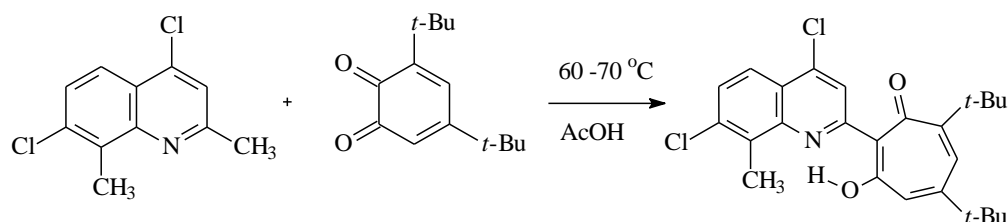
Tổng hợp 2-(4-clo-6,8-đimetylquinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8c)

Thực hiện phản ứng tương tự phản ứng tổng hợp chất (**8a**) của 5 mmol quinolin (**6c**) với 2,2g (10 mmol) benzoquinon **3**. Thu được tinh thể màu vàng sáng là hợp chất (**8c**) với H=12%, $T_{nc}= 198-201^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz): 1,26 (s, 9H, 5-CMe₃); 1,49 (s, 9H, 7-CMe₃); 2,59 (s, 3H, 8'-CH₃), 2,79 (s, 3H, 6'-CH₃); 7,55 (s, 1H, 7'-H); 7,63 (d, 1H, 4-H, $J = 2,0$); 7,94 (s, 1H, 5'-H); 8,04 (s, 1H, 3'-H); 8,18 (d, 1H, 6-H, $J = 2$).

Tổng hợp 2-(5-nitro-4-clo-6,8-đimetylquinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8d). Thực hiện phản ứng tương tự phản ứng tổng hợp chất (**8a**) của 5 mmol quinolin (**7c**) với 2,2g (10 mmol) benzoquinon **3a**. Thu được tinh thể màu vàng sáng là hợp chất (**8d**) với (52%) kết tủa màu vàng. $T_{nc}= 223-225^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, δ , ppm, J/Hz): 1,02 (s, 9H, 5-C(CH₃)₃), 1,12 (s, 9H, 7-C(CH₃)₃), 2,37 (s, 3H, 8'-CH₃), 2,66 (s, 3H, 6'-CH₃), 5,82 (d, 1H, 4-H, $J=2,5\text{Hz}$), 6,78 (d, 1H, 6-H, $J=2,5\text{Hz}$), 7,75 (s, 1H, 7'-H), 7,76 (s, 1H, 3'-H). **IR** (ν/cm^{-1}): 1664(CO), $\nu_{\text{C-H}}=2961, 2876$.

Tổng hợp 2-(4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8e)

Sơ đồ 2. 22

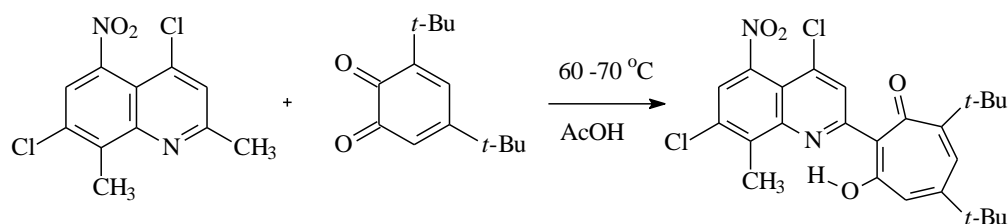


Thực hiện phản ứng tương tự phản ứng tổng hợp chất (**8a**) của 5 mmol quinolin (**6d**) với 2,2g (10 mmol) benzoquinon **3a**. Thu được tinh thể màu vàng sáng là hợp chất (**8e**) với (H=9,0%), $t_{nc} = 209-211$ °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz)(Phổ 3-phụ lục): 1,30 (s, 9H, 5-CMe₃); 1,43 (s, 9H, 7-CMe₃); 2,87 (s, 3H, 8'-CH₃); 7,23 (d, 1H, 4-H, J=2,5Hz); 7,40 (d, 1H, 6-H, J=2,5Hz); 7,51 (d, 1H, 6'-H, J=8,5Hz); 7,93 (s, 1H, 3'-H). 7,97 (d, 1H, 5'-H, J=8,5Hz).

- Tổng hợp 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8f)

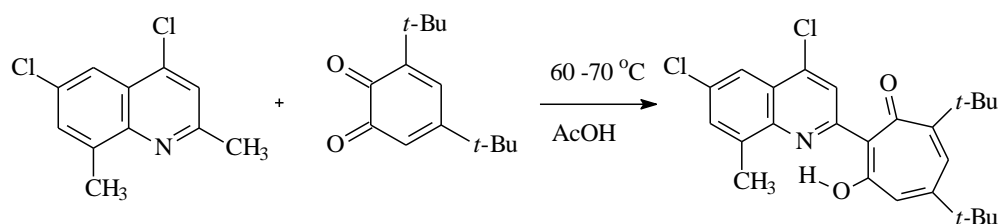
Sơ đồ 2. 22



Thực hiện phản ứng tương tự phản ứng tổng hợp chất (**8a**) của 1,22g (5 mmol) quinolin (**7d**) với 2,2g (10 mmol) benzoquinon **3a**. Thu được 0,39g (H = 12%) tinh thể màu vàng sáng (**8f**) với $t_{nc} = 237-239$ °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz)(Phổ 4-phụ lục): 1,28(s, 9H, 5-CMe₃); 1,41 (s, 9H, 7-CMe₃); 2,81 (s, 3H, 8'-CH₃); 6,71 (d, 1H, 4-H, J=1,5Hz); 6,87(d, 1H, 6-CH, J=1,5Hz); 7,69 (s, 1H, 6'-H); 8,30 (s, 1H, 3'-H).

- Tổng hợp 2-(4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8g)

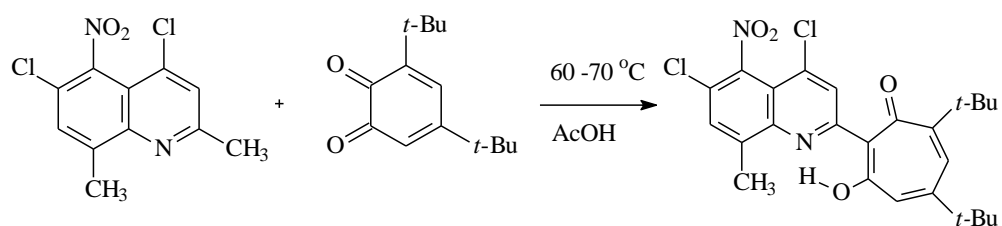
Sơ đồ 2. 23



Thực hiện phản ứng tương tự phản ứng tổng hợp chất (**8a**) của 0,57g (2,5 mmol) quinolin **6e** với 1,1g (5 mmol) benzoquinon **3**. Thu được 0,25g (22,5%) tinh thể màu vàng sáng (**8g**) với $t_{nc} = 237-239^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta, \text{ppm}, J/\text{Hz})$: 1.25 (s, 9H, 7-CMe₃), 1.49 (s, 9H, 5-CMe₃), 2.81 (s, 3H, 8'-CH₃), 7.65(d, 1H, 4-H, J=2,5), 7,66 (d, 1H, 7'-H, J=2,0), 8.07 (s, 1H, 3'-H), 8.10 (d, 1H, 6-H, J=2,5), 8.16 (d, 1H, 5'-H, J=2,0).

- Tổng hợp 2-(5-nitro-4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8h)

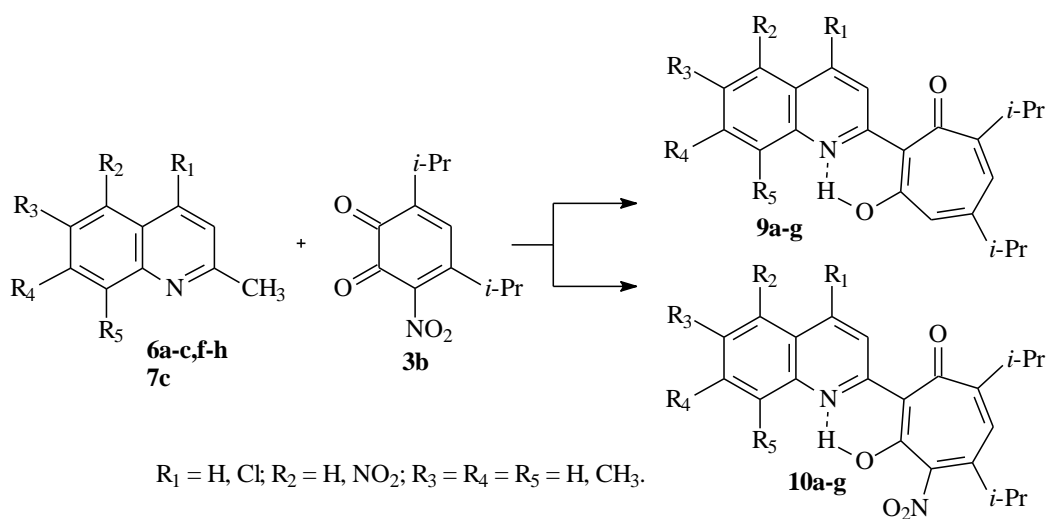
Sơ đồ 2. 24



Thực hiện phản ứng tương tự phản ứng tổng hợp chất (**8a**) của 0,68g (2,5 mmol) quinolin **7e** với 1,1g (5 mmol) benzoquinon **3**. Thu được 0,33g (27 %) tinh thể màu vàng sáng (**8h**). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ , ppm, J/Hz): 1.25 (s, 9H, 7-C(CH₃)₃), 1.49 (s, 9H, 5-C(CH₃)₃), 2.84 (s, 3H, 8'-CH₃), 7.67 (d, 1H, 4-H, J=2,5Hz), 7,77 (s, 1H, 7'-H), 7,93 (d, 1H, 6-H, J=2.5), 8.15 (s,1H, 3'-H).

2.5.2. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (9a-e) và 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (10a-e)

Sơ đồ 2.25



Dung dịch 10 mmol 4,6-di(iso-propyl)-4nitro-1,2benzoquinon (**3b**), 5mmol quinolin (**6a-c, f-h và 7c**) trong 10ml axit axetic 99,9% được đun sôi trong thời gian 3-5 giờ. Sau khi làm lạnh, dung dịch được pha loãng bằng 50 ml nước cất và chiết bằng 50ml CH₂Cl₂. Dung dịch được làm khô bằng Na₂SO₄, cất loại dung môi và tinh chế qua cột sắc ký với Al₂O₃ (Eluent Hexan/chloroform 1:1). Thu hai phân đoạn đầu tiên có màu vàng sáng. Phân đoạn đầu chứa hợp chất **9a-g**, Phân đoạn 2 chứa hợp chất **10a-g**. Cất loại dung môi và tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại từ iso propylic.

2-(6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (9a).

H=13%. Tinh thể màu vàng nhạt với $t_{nc}=140-142$ °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3115, 1640, 1617, 1587, 1560, 1490, 1458, 1408, 1352, 1300, 1277, 1223, 1192, 1158, 1096, 1069, 1039, 1022, 961, 943, 923, 882, 852, 825. NMR ¹H (CDCl₃, δ , ppm, J/Hz): 1.21 (s, 12 H, Me); 2.51 (s, 3 H, Me); 2.64 (sept, 1 H, CH); 2.69 (s, 3 H, Me); 3.47 (sept, 1 H, CH); 6.49 (d, 1 H, H_{Trop}, $J = 1.2$); 6.63 (d, 1 H, H_{Trop}, $J = 1.2$); 7.44 (s, 1 H, H_{Arom}); 7.79 (s, 1 H, H_{Arom}); 8.35 (s, 1 H, H_{Arom}); 19.53 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 395 [M⁺] (5), 369 (23), 368 (22), 367 (67), 366 (18), 355 (8), 354 (34), 353 (25), 352 (100), 338 (13), 332 (8), 324 (13), 310 (10), 91 (5), 77 (5).

2-(6,8-dimethylquinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon

(10a). H= 39%. Tinh thể màu vàng nhạt với $t_{nc}= 208-210$ °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3109, 1612, 1589, 1533, 1461, 1441, 1405, 1392, 1366, 1283, 1234, 1097, 1033, 985, 929, 889, 864, 846, 828. NMR ¹H (CDCl₃, δ , ppm, J/Hz): 1.20 (s, 12 H, Me); 2.52 (s, 3 H, Me); 2.70 (s, 3 H, Me); 2.71 (sept, 1 H, CH); 3.42 (sept, 1 H, CH); 6.36 (c, 1 H, H_{Trop}); 7.48 (c, 1 H, H_{Arom}); 7.80 (c, 1 H, H_{Arom}); 8.43 (c, 1 H, H_{Arom}); 19.06 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 440 [M⁺] (14), 414 (23), 413 (22), 412 (67), 411 (18), 397 (27), 396 (21), 395 (27), 394 (49), 381 (12), 380 (13), 379 (34), 378 (22), 377 (42), 365 (19), 364 (15), 352 (27), 351 (40), 350 (35), 337 (35), 336 (33), 323 (25), 232 (15), 168 (20), 97 (44), 85 (38), 83 (51), 81 (35), 71 (62), 69 (65), 57 (100), 55 (82).

2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon

(9b). H=10%. Tinh thể màu vàng với $t_{nc}= 173-175$ °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} :

3111, 1641, 1600, 1575, 1535, 1488, 1461, 1410, 1374, 1346, 1296, 1253, 1233, 1193, 1133, 1101, 1071, 1030, 1014, 992, 948, 923, 873, 838. NMR ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 1.21-1.26 (m, 12 H, Me); 2.44 (s, 3 H, Me); 2.72 (sept, 1 H, CH); 2.73 (s, 3 H, Me); 3.47 (sept, 1 H, CH); 6.60 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.5$); 6.67 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.5$); 7.51 (s, 1 H, H_{Arom}); 8.35 (s, 1 H, H_{Arom}); 18.19 (c, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 440 [M^+] (11), 415 (8), 414 (34), 413 (26), 412 (96), 400 (8), 399 (35), 398 (25), 397 (100), 383 (10), 378 (5), 353 (10), 351 (29), 323 (5), 308 (9), 288 (3), 272 (3), 231 (3), 140 (5), 139 (5), 115 (5), 91 (8), 77 (9), 55 (5).

2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (10b). H=35%. Tinh thể màu vàng với $t_{\text{nc}} = 238\text{-}240$ °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3105, 1637, 1617, 1582, 1536, 1463, 1437, 1413, 1394, 1369, 1335, 1287, 1261, 1198, 1167, 1106, 1033, 985, 932, 895, 879, 848, 799. NMR ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 1.22-1.25 (m, 12 H, Me); 2.45 (s, 3 H, Me); 2.74 (s, 3 H, Me); 2.78 (sept, 1 H, CH); 3.42 (sept, 1 H, CH); 6.47 (s, 1 H, H_{Trop}); 7.57 (s, 1 H, H_{Arom}); 8.41 (s, 1 H, H_{Arom}); 19.34 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 485 [M^+] (8), 459 (16), 457 (46), 439 (18), 423 (33), 422 (100), 409 (22), 403 (22), 396 (20), 395 (16), 378 (16), 377 (11), 365 (10), 364 (12), 352 (8), 350 (14), 335 (16), 322 (12), 300 (12), 299 (8), 256 (7), 242 (8), 241 (8), 231 (8), 204 (9), 202 (9), 190 (6), 166 (11), 127 (13), 115 (12), 105 (15), 91 (25), 77 (23), 65 (10), 55 (11).

2-(4-clo-7,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (9c). H=16%. Tinh thể màu vàng với $t_{\text{nc}} = 129\text{-}131$ °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3124, 1638, 1593, 1551, 1505, 1463, 1428, 1384, 1350, 1310, 1280, 1233, 1194, 1177, 1087, 1039, 1018, 950, 879, 865, 832, 811. NMR ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 1.20 (s, 12 H, Me); 2.53 (s, 3 H, Me); 2.64 (s, 3 H, Me); 2.65 (sept, 1H, CH); 3.46 (sept, 1 H, CH); 6.45 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.0$); 6.62 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.0$); 7.39 (d, 1 H, H_{Arom} , $J = 8.4$); 7.91 (d, 1 H, H_{Arom} , $J = 8.4$); 8.32 (s, 1 H, H_{Arom}); 19.68 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 395 [M^+] (4), 369 (24), 368 (24), 367 (67), 354 (35), 353 (25), 352 (100), 338 (13), 324 (13), 310 (10), 232 (4), 204 (4), 140 (4), 127 (6), 91 (6), 77 (6), 69 (8), 55 (10).

2-(4-clo-7,8-dimethylquinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (10c). H=40%. Tinh thể màu vàng với $t_{\text{nc}} = 193\text{-}195$ °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} :

3120, 1608, 1567, 1540, 1499, 1461, 1430, 1410, 1392, 1367, 1287, 1249, 1179, 1108, 1087, 1055, 1032, 987, 946, 892, 873, 863, 851, 834, 813. NMR ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 1.21-1.24 (m, 12 H, Me); 2.56 (s, 3 H, Me); 2.64 (s, 3 H, Me); 2.73 (sept, 1 H, CH); 3.45 (sept, 1 H, CH); 6.37 (s, 1 H, H_{Trop}); 7.46 (d, 1 H, H_{Arom} , $J = 8.5$); 7.94 (d, 1 H, H_{Arom} , $J = 8.5$); 8.41 (s, 1 H, H_{Arom}); 18.88 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 440 [M^+] (21), 414 (36), 412 (100), 411 (30), 394 (80), 379 (52), 377 (64), 365 (31), 351 (58), 350 (56), 337 (54), 336 (51), 323 (38), 308 (20), 266 (11), 232 (24), 204 (23), 190 (22), 168 (21), 154 (22), 127 (27), 105 (26), 97 (18), 85 (17), 83 (21), 77 (36), 69 (32), 57 (39), 55 (41).

2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (9d). H = 8%. Tinh thể màu vàng với $t_{\text{nc}} = 120\text{-}122$ °C (iso-propylic). NMR ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 1.21-1.27 (m, 12 H, Me); 2.67 (sept, 1 H, CH); 3.48 (sept, 1 H, CH); 6.47 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.2$); 6.61 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.2$); 7.48-7.51 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.68-7.69 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.75-7.76 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.81-7.84 (m, 1 H, H_{Arom}); 8.12-8.14 (m, 1 H, H_{Arom}); 8.29 (m, 1 H, H_{Arom}); 19.50 (s, 1 H, OH).

2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-4-nitro-1,3-tropolon (10d). H = 29%. Tinh thể màu vàng với $t_{\text{nc}} = 151\text{-}153$ °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3131, 1627, 1606, 1591, 1530, 1501, 1481, 1458, 1433, 1389, 1377, 1359, 1301, 1280, 1238, 1221, 1151, 1132, 1102, 1079, 1051, 1033, 998, 984, 962, 934, 906, 879, 868, 839, 803. NMR ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 1.18-1.22 (m, 12 H, Me); 2.71 (s, 3 H, Me); 2.71 (sept, 1 H, CH); 3.42 (sept, 1 H, CH); 6.33 (s, 1 H, H_{Trop}); 7.51-7.57 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.71-7.80 (m, 3 H, H_{Arom}); 8.14-8.17 (m, 1 H, H_{Arom}); 8.22-8.26 (m, 1 H, H_{Arom}); 18.90 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 378 [M^+] (14), 350 (100), 332 (76), 317 (42), 315 (52), 302 (29), 288 (64), 274 (58), 273 (52), 261 (32), 246 (25), 217 (29), 170 (20), 140 (47), 128 (92), 115 (37), 105 (18), 91 (32), 83 (15), 77 (44), 69 (20), 57 (25), 55 (35).

2-(4-cloquinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (9e). H = 8%. Dạng mỡ màu vàng. NMR ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 1.22 (m, 12 H, Me); 2.69 (sept, 1 H, CH); 3.47 (sept, 1 H, CH); 6.52 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.2$); 6.61 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.2$); 7.55-7.60 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.70-7.75 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.85-7.87 (m, 1 H, H_{Arom}); 8.12-8.15 (m, 1 H, H_{Arom}); 8.30 (s, 1 H, H_{Arom}); 19.08 (s, 1 H, OH).

2-(4-cloquinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-4-nitro-1,3-tropolon (10e). H = 51%. Tinh thể màu vàng với t_{nc} = 148-150 °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3125, 1619, 1600, 1575, 1531, 1494, 1466, 1417, 1390, 1367, 1355, 1291, 1248, 1183, 1161, 1132, 1111, 1091, 1058, 1035, 983, 923, 886, 872, 842, 799. NMR 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1.21-1.24 (m, 12 H, Me); 2.74 (sept, 1 H, CH); 3.44 (sept, 1 H, CH); 6.40 (c, 1 H, H_{Trop}); 7.61-7.67 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.80-7.82 (m, 2 H, H_{Arom}), 8.18 (d, 1 H, H_{Arom} , $J = 8.4$); 8.43 (s, 1 H, H_{Arom}); 19.08 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 412 [M^+] (10), 384 (71), 366 (60), 351 (48), 349 (52), 337 (23), 322 (53), 308 (48), 295 (31), 280 (21), 266 (16), 252 (15), 217 (15), 204 (22), 164 (20), 140 (100), 127 (22), 105 (19), 91 (35), 77 (35), 55 (15).

2-(6-flo-4-cloquinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (9f). H = 10%. Tinh thể màu vàng với t_{nc} = 106-108 °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3121, 1728, 1643, 1621, 1591, 1496, 1459, 1409, 1379, 1365, 1349, 1312, 1282, 1245, 1190, 1176, 1149, 1118, 1096, 1069, 995, 961, 949, 922, 884, 870, 856, 816. NMR 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1.20-1.26 (m, 12 H, Me); 2.69 (sept, 1 H, CH); 3.47 (sept, 1 H, CH); 6.58 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.2$); 6.62 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.2$); 7.46-7.52 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.77-7.80 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.87-7.92 (m, 2 H, H_{Arom}); 8.27 (s, 1 H, H_{Arom}); 18.20 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 385 [M^+] (6), 357 (64), 342 (100), 328 (13), 314 (15), 300 (14), 272 (5), 235 (5), 222 (5), 179 (5), 158 (20), 131 (8), 91 (12), 77 (13), 55 (7).

2-(6-flo-4-cloquinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-4-nitro-1,3-tropolon (10f). H = 38%. Tinh thể màu vàng với t_{nc} = 175-177 °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3119, 3084, 1647, 1620, 1599, 1572, 1527, 1497, 1477, 1420, 1386, 1364, 1339, 1283, 1260, 1245, 1147, 1123, 1101, 1081, 1055, 1035, 995, 975, 961, 945, 919, 882, 872, 856, 835. NMR 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1.22 (m, 12 H, Me); 2.73 (sept, 1 H, CH); 3.43 (sept, 1 H, CH); 6.44 (d, 1 H, H_{Trop}); 7.52-7.58 (m, 1 H, H_{Arom}); 7.80-7.85 (m, 2 H, H_{Arom}); 8.43 (s, 1 H, H_{Arom}); 19.46 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 430 [M^+] (4), 402 (29), 384 (28), 369 (23), 354 (11), 341 (24), 326 (22), 313 (14), 296 (12), 284 (8), 221 (10), 182 (8), 164 (18), 158 (38), 145 (13), 131 (100), 119 (14), 105(77), 91 (95), 77 (62), 55 (14).

2-(8-methyl-4-quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon (9g).

H = 24%. Tinh thể màu vàng với $t_{nc} = 112-114$ °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3116, 1635, 1606, 1586, 1560, 1493, 1462, 1420, 1391, 1365, 1349, 1316, 1299, 1286, 1258, 1229, 1192, 1164, 1136, 1110, 1088, 1071, 1066, 1011, 965, 929, 884, 873, 827. NMR 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1.19-1.23 (m, 12 H, Me); 2.66 (sept, 1 H, CH); 2.74 (s, 3 H, Me), 3.47 (sept, 1 H, CH); 6.49 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.2$); 6.63 (d, 1 H, H_{Trop} , $J = 1.2$); 7.47 (t, 1 H, H_{Arom} , $J = 7.5$); 7.60 (d, 1 H, H_{Arom} , $J = 7.5$); 8.00 (d, 1 H, H_{Arom} , $J = 7.5$); 8.37 (s, 1 H, H_{Arom}), 19.53 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 381 [M^+] (4), 353 (65), 338 (100), 310 (14), 268 (4), 217 (4), 190 (4), 154 (8), 141 (8), 127 (8), 91 (9), 77 (10), 55 (5).

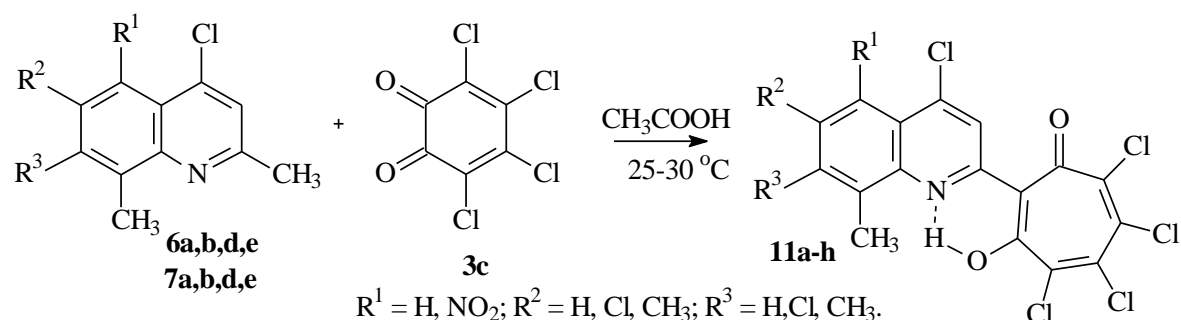
2-(8-methyl-4-quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-4-nitro-1,3-tropolon (10g).

H = 50%. Tinh thể màu vàng với $t_{nc} = 198-200$ °C (iso-propylic). IR, ν/cm^{-1} : 3130, 1612, 1597, 1586, 1531, 1487, 1466, 1418, 1393, 1371, 1291, 1249, 1227, 1167, 1111, 1089, 1060, 1033, 1015, 987, 931, 892, 873, 846, 835. NMR 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1.20 (s, 12 H, Me); 2.70 (sept, 1 H, CH); 2.73 (s, 3 H, Me); 3.42 (sept, 1 H, CH); 6.36 (s, 1 H, H_{Trop}); 7.53 (t, 1 H, H_{Arom} , $J = 7.5$); 7.65 (d, 1 H, H_{Arom} , $J = 7.5$); 8.03 (d, 1 H, H_{Arom} , $J = 7.5$); 8.45 (s, 1 H, H_{Arom}); 19.02 (s, 1 H, OH). MS (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 426 [M^+] (15), 400 (35), 398 (100), 381 (39), 380 (72), 370 (14), 365 (54), 363 (65), 351 (30), 338 (40), 337 (60), 336 (56), 323 (56), 309 (40), 294 (22), 287 (19), 266 (13), 218 (22), 190 (23), 175 (24), 154 (41), 141 (36), 127 (32), 105 (20), 91 (37), 77 (39), 65 (18), 55 (14), 53 (16).

2.5.3. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolone và 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon

2.5.3.1. Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (13a-h):

Sơ đồ 2.26:



Hòa tan 1,0 mmol quinolin **6**, **7** và 2,0 mmol *o*-cloranil (3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinon) **3c** trong 5 ml axit axetic (99,9%). Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ từ 25-30°C trong thời gian 24h. Làm lạnh và lọc lấy kết tủa, rửa lần lượt bằng axit axetic, nước cất, cồn, ete dầu lửa (tất cả các dung môi đều làm lạnh). Sản phẩm được kết tinh lại bằng benzen thu được tinh thể màu vàng sáng là 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolone **11a-h**.

2-(4-clo-8- methyl quinolin -2- yl)- 4,5,6,7- tetracloro -1,3-tropolon (11a): H = 64,8%, tinh thể màu vàng sáng với $t_{nc} = 239-241^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 2,82 (s, 3H, 8'-Me); 7,59 (t, 1H, 6'-H, $J=8,0$); 7,72 (d, 1H, 7'-H, $J=7,5$); 8,09 (d, 1H, 5'-H, $J=8,0$); 8,51 (s, 1H, 3'-H); 17,35 (s, 1H, OH). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 170,5 (C=O); 156,7 (C-3); 151,1 (C-2'); 148,3 (C-9'); 135,9 (C-7); 134,2 (C-6); 134,1 (C-4'); 130,7 (C-4); 128,5 (C-5); 127,4 (C-2); 123,9 (C-3'); 123,0 (C-6'); 119,8 (C-5'); 118,9 (C-7'); 112,5 (C-8'); 110,7 (C-10'); 17,57 (C-C8'). **MS** (m/z): 469,9 $[\text{M}+\text{HCl}]^+$.

2-(5-nitro-4-clo-8- methyl quinolin -2- yl)- 4,5,6,7- tetracloro -1,3-tropolon (11b): H = 65,0%, tinh thể màu vàng sáng với $t_{nc} = 210-212^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 2,81 (s, 3H, 8'-Me), 7,66 (d, 1H, 6'-H, $J=8,0$); 7,72 (d, 1H, 7'-H, $J=8,0$); 8,45 (s, 1H, 3'-H), 17,81 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 173,8 (C=O); 154,7 (C-3); 151,6 (C-2'); 150,0 (C-9'); 138,5 (C-7); 137,2 (C-5'); 136,1 (C-6); 133,1 (C-4'); 132,6 (C-4); 132,0 (C-5); 131,2 (C-2); 124,1 (C-3'); 123,1 (C-6'); 122,2 (C-7'); 112,3 (C-8'); 110,7 (C-10'); 18,9 (C-C8').

MS (m/z): 481,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2-(4-clo-7,8-dimetyl quinolin -2- yl)- 4,5,6,7- tetracloro -1,3-tropolon (11c): H = 81,55%, tinh thể màu vàng sáng với $t_{nc} = 246-248^{\circ}\text{C}$. **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , δ , ppm, J/Hz): 2,59 (s, 3H, 7'-Me); 2,71 (s, 3H, 8'-Me), 7,50 (d, 1H, 6'-H, $J=8,5$), 7,98 (d, 1H, 5'-H, $J=8,5$), 8,44 (s, 1H, 3'-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 184,6 (C=O); 150,9 (C-3); 148,2 (C-2'); 142,9 (C-9'); 136,0 (C-7); 130,3 (C-6); 126,9 (C-4'); 126,5 (C-4); 125,9 (C-5); 122,3 (C-2); 122,1 (C-3'); 118,6 (C-6'); 118,0 (C-5'); 117,7 (C-7'); 115,9 (C-8'); 113,8 (C-10'); 21,1 (C-C8'); 13,5 (C-C7'). **MS** (m/z): 469,9 $[\text{M}+\text{HCl}]^+$. **IR** (ν/cm^{-1}): 1626 (C=O)

2-(4-clo-5-nitro-7,8-dimetyl quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon (11d): H = 86,0%, tinh thể màu vàng sáng với $t_{nc} = 214-216^{\circ}C$. ^1H-NMR ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 2,62 (s, 3H, 7'-Me); 2,76 (s, 3H, 8'-Me), 7,58 (s, 1H, 6'-H), 8,40 (s, 1H, 3'-H). $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 125 MHz) δ ppm: 184,8 (C=O); 151,4 (C-3); 144,73 (C-2'); 143,7 (C-9'); 142,1 (C-7); 137,1 (C-5'); 131,8 (C-6); 130,4 (C-4'); 129,3 (C-4); 127,1 (C-5); 124,8 (C-2); 122,9 (C-3'); 121,9 (C-6'); 113,5 (C-7'); 112,2 (C-8'); 110,7 (C-10'); 20,9 (C-C8'); 14,6 (C-C7'). **MS** (m/z): 514,8 [M]⁺, 516,8 [M+2]⁺, 518,8 [M+4]⁺. **IR** (ν/cm^{-1}): 1641 (C=O)

2-(4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon (11e): H = 81,7%, tinh thể màu vàng sáng với $t_{nc} = 249-251^{\circ}C$. $^1H NMR$ ($CDCl_3$, δ ppm, J/Hz): 2,85 (s, 3H, 8'-CH₃); 7,67 (d, 1H, 6'-H, $J = 8.5$ Hz); 8,01 (d, 1H, 5'-H, $J = 8.5$ Hz); 8,45 (s, 1H, 3'-H).

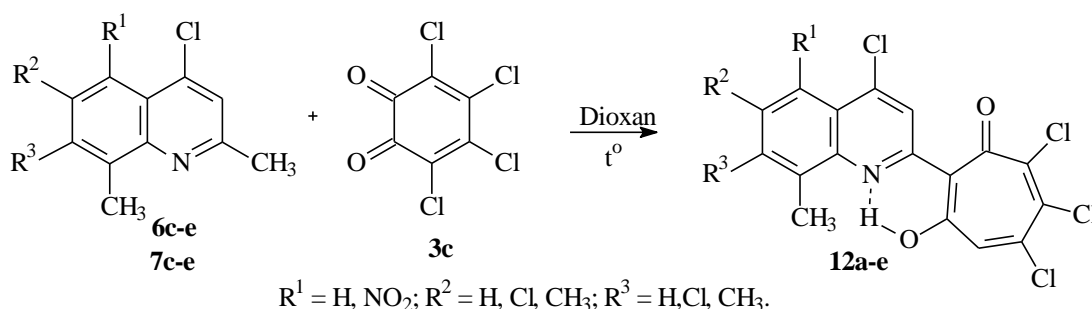
2-(5-nitro-4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon (11f): H = 83,6%, tinh thể màu vàng sáng với $t_{nc} = 172-174^{\circ}C$, $^1H NMR$ ($CDCl_3$, δ ppm, J/Hz): 2,90 (s, 3H, 8'-CH₃), 7,76 (s, 1H, 6'-H), 8,43 (s, 1H, 3'-H).

2-(4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon (11g): H = 69,4%. Tinh thể màu vàng sáng. ^1H-NMR ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 2,80 (s, 3H, 8'-Me), 7,69 (s, 1H, 3'-H), 8,07 (d, 1H, 5'-H, $J = 1,0$), 8,50 (d, 1H, 7'-H, $J = 1,0$), 17,62 (s, 1H, OH). $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 125 MHz) δ ppm: 184,6 (C=O); 153,8 (C-3); 151,1 (C-2'); 146,9 (C-9'); 134,6 (C-7); 134,5 (C-6'); 133,5 (C-6); 130,7 (C-4'); 130,3 (C-4); 129,6 (C-5); 124,6 (C-2); 123,8 (C-3'); 122,1 (C-5'); 119,9 (C-7'); 115,0 (C-8'); 110,8 (C-10'); 17,50 (C-C8'). **MS** (m/z): 469,9 [M]⁺.

2-(5-nitro-4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon (11h): H = 75%. Tinh thể màu vàng sáng. ^1H-NMR ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 2,78 (s, 3H, 8'-Me), 7,76 (s, 1H, 3'-H), 8,40 (s, 1H, 7'-H), 18,60 (s, 1H, OH). $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 125 MHz) δ ppm: 188,5 (C=O); 171,8 (C-3); 154,9 (C-2'); 150,8 (C-9'); 140,1 (C-7); 139,8 (C-6'); 138,7 (C-5'); 137,1 (C-6); 136,6 (C-4'); 133,4 (C-4); 132,1 (C-5); 130,5 (C-2); 126,1 (C-3'); 124,7 (C-7'); 116,1 (C-8'); 112,7 (C-10'); 18,80 (C-C8'). **MS** (m/z): 514,8 [M]⁺, 516,8 [M+2]⁺, 518,8 [M+4]⁺,

2.5.3.2. Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolone (12a-e):

Sơ đồ 2.27:



Hòa tan 2,5mmol quinolin **6**, **7** và 2,5 mmol *o*-cloranil (3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinon) **3c** và 0,2 g axit oxalic trong 10 ml dioxan. Hỗn hợp phản ứng được đun sôi trong thời gian 30 phút. Để nguội dung dịch, lọc lấy kết tủa và rửa bằng toluen lạnh. Sản phẩm được kết tinh lại bằng iso propyllic thu được chất **12a-e**.

2-(4-clo-6,8-dimetylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12a). H = 82,60%. Tinh thể màu vàng sáng với $t_{nc} = 234-236^{\circ}\text{C}$. **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz)(phổ 1-phụ lục): 2,56 (s, 3H, 8-CH₃); 2,74 (s, 3H, 6-CH₃); 7,08 (s, 1H, 3-H); 7,53 (s, 1H, 7-H); 7,85 (s, 1H, 5-H), 8,53 (s, 1H, 4-H(tropolon)). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 183,5(C=O);152,2 (C-3);146,7 (C-2');138,0 (C-9');137,9 (C-7);135,7 (C-6); 135,4 (C-4'); 133,5 (C-5);129,3 (C-2); 126,9 (C-4);126,4 (C-3');125,1(C-6'); 124,4(C-5');123,9(C-7'); 121,9 (C-8');119,8 (C-10'); 21,7(C-C8'); 17,6 (C-C6'). **MS** (m/z): 444 [M]⁺, 446 [M+2]⁺, 448 [M+4]⁺.

2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimetylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12b).H = 86,1% tinh thể màu vàng sáng. $t_{nc} = 205-207^{\circ}\text{C}$. **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz): 2,45 (s, 3H, 8-CH₃); 2,76 (s, 3H, 6-CH₃); 7,17 (s, 1H, 3-H); 7,59 (s, 1H, 7-H); 8,41 (s, 1H, 4-H(tropolon)). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm: 181,9(C=O);173,6 (C-3);153,7 (C-2');143,99(C-9');141,6 (C-7);138,5(C-5');136,3 (C-6); 135,0 (C-4'); 134,1 (C-5);132,8 (C-2); 132,6 (C-4);131,4 (C-3'); 130,2(C-7'); 123,8(C-6'); 115,8 (C-8');112,2 (C-10'); 18,6(C-C8'); 17,7 (C-C6'). **MS** (m/z): 489 [M]⁺, 491 [M+2]⁺, 493 [M+4]⁺

2-(4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12c): H = 63%. Tinh thể màu vàng sáng với $t_{nc} = 250-252^{\circ}\text{C}$. **$^1\text{H NMR}$** (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz):

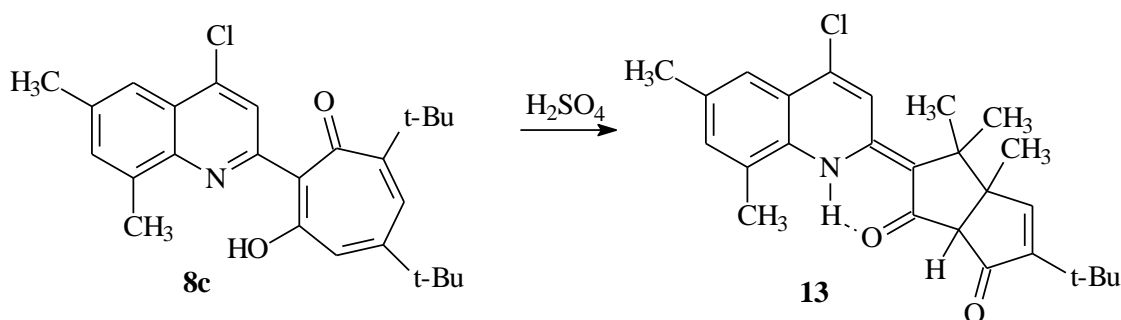
2.84 (s, 3H, 8'-CH₃); 7.12 (s, 1H, 4-H); 7.65 (d, 1H, 6'-H, $J = 8.5$ Hz); 8.03 (d, 1H, 5'-H, $J = 8.5$ Hz); 8.46 (s, 1H, 3'-H).

2-(5-nitro-4,7-diclo -8-metylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12d): H = 69%. Tinh thể màu vàng sáng với $t_{nc} = 186-188^{\circ}\text{C}$. ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm, J/Hz): 2,91 (s, 3H, 8'-CH₃), 7.20 (s, 1H, 4-H); 7.81 (s, 1H, 6'-H); 8.48 (s, 1H, 3'-H), 18,89 (s, 1H, 3-OH).

2-(4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12e): H = 76%. Tinh thể màu vàng sáng. ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm, J/Hz): 2,79 (s, 3H, 8-CH₃); 7,14 (s, 1H, 3-H); 7,70 (s, 1H, 7-H); 8,10 (s, 1H, 5-H), 8,53 (s, 1H, 4-H(tropolon)).

2.6. Chuyển hóa 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolone thành pentalene.

Sơ đồ 2.28:



(R,S)-2-(4-chloro-6,8-dimethyl-1H-quinolin-2-ylidene)-5-tert-butyl-3,3,3a-trimethyl-3,3a-dihydropenta-len-1,6(2H,6aH)-dion (13).

Đun nóng dung dịch 1.27 g (3.2 mmol) 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolone (**8c**) trong 20 ml H₂SO₄ đặc trong thời gian 7 ngày ở nhiệt độ 110 °C. Hỗn hợp cốc thủy tinh có chứa sẵn 100g nước đá và được trung hòa bằng NaOH (40%) đến pH = 7. Chiết dung dịch bằng 300 ml CH₂Cl₂ (chia làm 03 lần). Dung dịch thu được rửa bằng 200ml H₂O và làm khô bằng Na₂SO₄. Cát loại dung môi, tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký cột với Al₂O₃ (Eluent Ete dầu lửa (40-70)/ CH₂Cl₂ theo tỉ lệ 1:1) thu phân đoạn màu vàng chính là hợp chất **13**. H = 10%. Tinh thể màu vàng với $t_{nc} = 200-201^{\circ}\text{C}$ (iso propylic). IR, ν/cm^{-1} : $\nu = 3118, 1709, 1620, 1606, 1592, 1570, 1526, 1470, 1446, 1431, 1396, 1371, 1362, 1345, 1319, 1298, 1280, 1267, 1236, 1215, 1166, 1157, 1140, 1109, 1089, 1069, 1048, 1039, 1006, 970, 952, 897, 883, 856, 823, 752 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (CDCl₃): 1.16 (s, 9H, Bu'), 1.22 (s, 3H, Me(3a)), 1.29 (s, 3H, Me(3)), 1.51 (c, 3H, Me(3)), 2.40 (s, 3H, Me(6')), 2.53 (s, 3H, Me(8')), 3.20 (s, 1H, H(6a)), 7.19 (s, 1H, H(4)), 7.22 (s, 1H, H(3')), 7.25 (s, 1H, H(7')), 7.54 (s, 1H, H(5')), 15.63 (s, 1H, NH(1)). **¹³C NMR** (CDCl₃): 17.5 (Me(8')), 20.0 (Me(3a)), 21.2 (Me(6')), 24.2(Me(3)), 27.4(Me(3)), 28.4 (3C, C(CH₃)₃), 31.7 (C(CH₃)₃), 43.7 (C(3a)), 50.9 (C(3)), 69.0 (C(6a)), 107.0 (C(2)), 116.7 (C(3')), 120.7 (C(4'a)), 121.8 (C(5')), 126.2 (C(8')), 133.3 (C(6')), 134.6 (C(7')), 136.3 (C(8a')), 142.4 (C(4')), 149.1 (C(2')), 150.2 (C(5)), 160.4 (C(4)), 188.4 (C(1)), 203.5 (C(6)). **MS**: m/z (%): 423 (70) [M⁺], 408 (95), 380 (13), 272 (72), 260 (20), 245 (100), 230 (24), 210 (65), 205 (23), 191 (30), 135 (20), 122 (43), 107 (45), 91 (30), 77 (18), 57 (52).

13.6. Thử hoạt tính độc tế bào.

Sau khi tổng hợp, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn 06 mẫu tropolon tiêu biểu để thử hoạt tính độc tế bào là: 2-(5-nitro-4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon (**8h**), 2-(5-nitro-4-clo-7,8-dimetyl quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3- tropolon(**11b**), 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (**11f**), 2-(5-nitro-4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (**11h**), 2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimetylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (**12b**), 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)- 5,6,7-triclo-1,3-tropolon (**12d**) làm mẫu thử hoạt tính độc tế bào. Các dòng tế bào ung thư nghiên cứu được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy phù hợp có bổ sung thêm 10% huyết thanh phôi bò (FBS) và các thành phần cần thiết khác ở điều kiện tiêu chuẩn (5% CO₂; 37° C; độ ẩm 98%). Tùy thuộc vào đặc tính của từng dòng tế bào khác nhau mà lựa chọn thời gian cấy phù hợp.

Thử độc tế bào: 200 µl dung dịch tế bào ở pha loãng có nồng độ 3×10^4 tế bào/ml được đưa vào các giếng thử (sử dụng môi trường RPMI 1640 cho các dòng tế bào HepG2, MCF7, KB; môi trường DMEM cho LU-1). Tiếp theo, mẫu thí nghiệm được bổ sung vào giếng ở các nồng độ 128 µg/ml; 32 µg/ml; 8 µg/ml; 2 µg/ml và 0,5µg/ml. Ủ đĩa ở điều kiện: 37° C, 5% CO₂ trong 3 ngày, giếng đối chứng chỉ chứa 200 µl dung dịch tế bào mà không chứa mẫu thử. Bổ sung 50 µl MTT (nồng độ 1mg/ml trong môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh). Ủ ở 37° C, 4 giờ. Loại bỏ môi trường, bổ sung 100 µl DMSO, lắc đều và đọc độ hấp thụ (A) của

dung dịch tạo thành trong các giếng ở bước sóng 540 nm trên máy quang phổ TECAN GENIOS.

Khả năng ức chế sự phát triển của tế bào được tính theo công thức:

$$\% \text{ Ức chế} = \frac{\text{OD}_{\text{đối chứng}} - \text{OD}_{\text{thử}}}{\text{OD}_{\text{đối chứng}}} \times 100\%$$

Sau một thời gian chúng tôi đã nhận được kết quả rất khả quan với dòng tế bào KB, dòng tế bào HepG2 và dòng Lu đối với các hợp chất **11b**, **11h**, **12b** và **12d**. Kết quả cụ thể được trình bày trên Bảng 1.

Bảng 1:

STT	Tên mẫu	Giá trị IC ₅₀ (µg/ml)			
		KB	HepG2	Lu	MCF7
1	2-(5-nitro-4,6-điclo-8-methylquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon (8h)	>128	>128	>128	>128
2	2-(5-nitro-4-clo-7,8-dimethylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon(11b)	0,32	0,30	0,1	2,50
3	2-(5-nitro-4,7-điclo-8-methylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (11f)	4,1	60,6	128	>128
4	2-(5-nitro-4,6-điclo-8-methylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (11h)	0,59	0,59	2,57	5,25
5	2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12b)	0,54	1,55	3,58	11,81
6	2-(5-nitro-4,7-điclo-8-methylquinolin-2-yl)- 5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12d)	<2	Không thử	<2	Không thử
Ellipticine		0,32	0,35	0,42	0,43

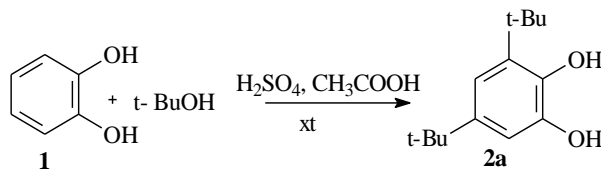
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tổng hợp một số dẫn xuất của 1,2-benzoquinon

3.1.1. Tổng hợp 3,5-đi(*tert*-butyl)-1,2-benzoquinon từ catechol

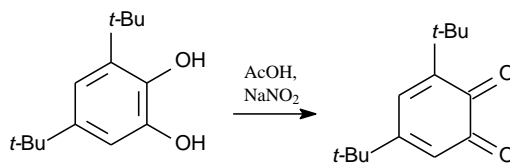
Catechol 1 được đi(*tert*-butyl) hoá bằng cách cho phản ứng trực tiếp với ancol *tert*-butylic trong môi trường axit axetic (99,9%) và có mặt axit H₂SO₄ đặc xúc tác, chúng ta sẽ thu được 3,5-đi(*tert*-butyl)catechol với hiệu suất cao theo sơ đồ sau:

Sơ đồ 3.1:



3,5-đi(*tert*-butyl)catechol được oxi hoá bằng tác nhân oxi hoá nhẹ như NaNO₂ trong môi trường axit axetic bằng chúng ta sẽ thu được 3,5-đi(*tert*-butyl)-1,2-benzoquinon với hiệu suất khoảng 70% theo sơ đồ sau:

Sơ đồ 3.2:

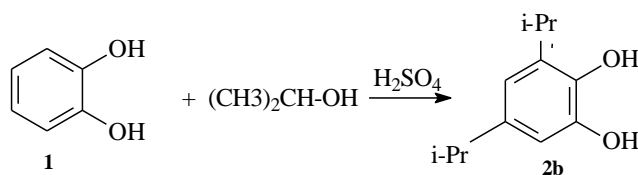


Nhiệt nóng chảy của 3,5-đi(*tert*-butyl)catechol và 3,5-đi(*tert*-butyl)-1,2-benzoquinon hoàn toàn phù hợp với tài liệu [28]

3.1.2. Tổng hợp 4,6-đi(*iso*-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon từ catechol

Catechol 1 được đi(*iso*-propyl) hóa bằng cách cho phản ứng trực tiếp với ancol *iso*-propylic trong môi trường axit axetic (99,5%) và có mặt axit H₂SO₄ đặc xúc tác, chúng ta sẽ thu được 3,5-đi(*iso*-propyl)catechol 2 với hiệu suất 35% theo sơ đồ sau:

Sơ đồ 3.3:

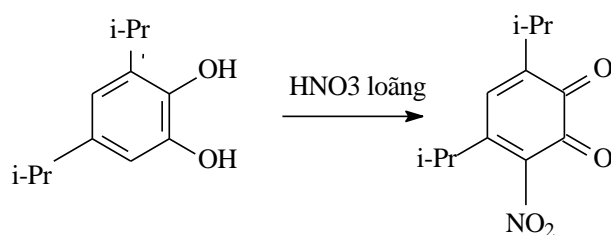


Sau khi lọc rửa và tinh chế sản phẩm chúng tôi thu được tinh thể màu trắng tinh khiết. Sản phẩm được kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc kí lớp mỏng và đo nhiệt

độ nóng chảy bằng ống capila trong glixerol thu được kết quả là $t_{nc} = 67-69^{\circ}\text{C}$ phù hợp với tài liệu [28] và kết luận đó chính là 3,5-đi(*iso*-propyl)catechol. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz): 1.20-1.27 m (12H, CH_3), 2.79 m (1H, CH), 3.18 m (1H, CH), 4.51 s (2H, OH), 6.60 d (1H, $\text{H}_{\text{Ar.}}$, $J = 2.1$ Hz), 6.64 d (1H, $\text{H}_{\text{Ar.}}$, $J = 2.1$ Hz).

3,5-đi(*iso*-propyl)catechol **2b** được thêm HNO_3 loãng và giữ trong thời gian từ 30 - 60 phút. Nitro quinon không tan trong ete dầu lửa và tạo lớp mỡ. Sau khi cho thêm nước, lớp mỡ này lắng xuống đáy bình chiết dung dịch với mỡ, rửa bằng nước và làm khô (loại sạch nước). Hòa tan mỡ vào *iso*-propylic và cho bay hơi *iso*-propylic nhiều nhất có thể, sau khi làm lạnh sẽ tạo kết tủa các tinh thể màu đỏ đó là 4,6-di(*iso*-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon**3b**.

Sơ đồ 3.4:



Sau khi lọc rửa và tinh chế sản phẩm chúng tôi thu được tinh thể màu đỏ sẫm. Sản phẩm được kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc kí lớp mỏng và đo nhiệt độ nóng chảy bằng ống capila trong glixerol thu được kết quả là $125-127^{\circ}\text{C}$ phù hợp với tài liệu [28] và kết luận đó chính là 4,6-đi(*iso*-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon **3**. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz): 1.17 s (3H, CH_3), 1.19 s (3H, CH_3), 1.24 s (3H, CH_3), 1.27 s (3H, CH_3), 2.92 m.(1H, CH), 3.04 m. (1H, CH), 6.78 d (1H, $\text{H}_{\text{Ar.}}$, $J = 1.2$ Hz).

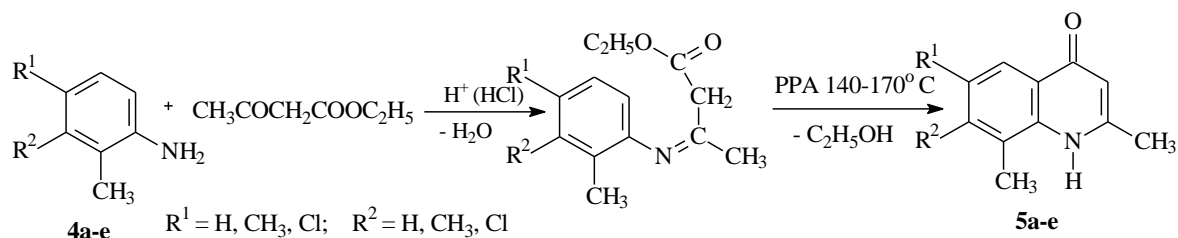
3.2. Tổng hợp một số dẫn xuất 2,8-dimetyl quinolin

3.2.1. Tổng hợp 2,8-dimetylquinolin-4(1H)-on

Có rất nhiều phương pháp tổng hợp quinolin, nhưng trong đề tài này chúng tôi chọn phương pháp tổng hợp Conrad-Limpach (tương tự phương pháp Combes) là đi các dẫn xuất của anilin (2-metylanilin, 2,3-dimetylanilin, 2,4-metylanilin 3-clo-2-metylanilin; 4-clo-2-metylanilin) do phản ứng xảy ra trong điều kiện đơn giản, phù hợp với điều kiện phòng thí nghiệm.

Đầu tiên dẫn xuất của anilin (2-metylanilin, 2,3-dimetylanilin, 2,4-metylanilin 3-clo-2-metylanilin; 4-clo-2-metylanilin) phản ứng với etylaxetoaxetat trong điều kiện xúc tác axit ở nhiệt độ phòng ta thu được sản phẩm của phản ứng ngưng tụ.

Sơ đồ 3.5:

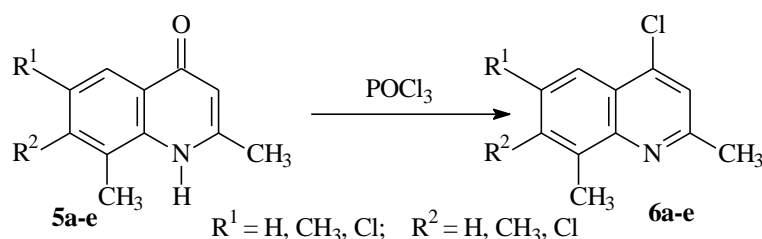


Sản phẩm của phản ứng ngưng tụ được vòng hoá trong axit poliphosphoric trong điều kiện đun nóng ở nhiệt độ khoảng 140° C. Kết quả phản ứng thu được quinolon (hay ở dạng tautome hoá là 4-hydroxiquinolin). Sản phẩm được tinh chế và kiểm tra nhiệt độ nóng chảy, kết quả cho thấy nhiệt độ nóng chảy trùng khớp với các tài liệu đã công bố trước đây. [28]

3.2.2. Tổng hợp một số dẫn xuất của 4-clo-2,8-dimetylquinolin

Quinolon được clo hoá bằng POCl₃ phản ứng xảy ra khi đun sôi hỗn hợp trong vòng 2 giờ thu được sản phẩm cuối cùng là 4-clo-2,8-dimetylquinolin. Để phản ứng đạt hiệu suất cao thì quinolon 5a-e phải được sấy khô, vì POCl₃ bị thủy phân mạnh nên nếu có lẫn nước sẽ làm giảm mạnh hiệu suất phản ứng.

Sơ đồ 3.6:

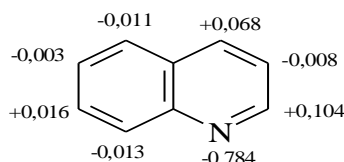


Các sản phẩm 6a-e được tinh chế, phân tích cấu trúc bằng phương pháp phổ ¹H NMR, kết quả phân tích cho thấy các kết quả phân tích đều cho kết quả đúng như dự đoán, các hợp chất 4-clo-2,8-dimetylquinolin đều có các pic đặc trưng của các nhóm methyl ở vị trí số 2 và số 8 xuất hiện ở dạng siglet trong vùng từ 2,49-2,85 ppm, các pic đặc trưng của Hydro ở vị trí số 3 xuất hiện ở dạng siglet trong vùng từ 7,30-7,37 ppm, các pic đặc trưng của Hydro ở vị trí số 5 ở dạng dublet xuất hiện trong vùng từ 7,92 - 8,00 ppm. Các tín hiệu của những proton khác đều xuất hiện

đầy đủ trong phổ của từng chất. Từ các dữ liệu phổ chúng tôi kết luận các hợp chất **6a-e** thu được có cấu trúc đúng như dự kiến.

3.2.3. Tổng hợp các dẫn xuất của 5-nitro-4-clo-2,8-dimetylquinolin

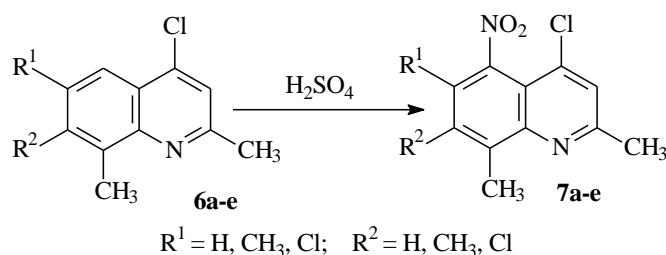
Từ các 4-clo-2,8-dimetylquinolin thu được tiếp tục thực hiện phản ứng nitro hóa. Theo tài liệu [2], sự phân bố mật độ electron trên hệ quinolin (theo hình 3.1):



Hình 3.1: Mật độ electron trên hệ quinolin.

Dựa vào mật độ electron ta dễ dàng dự đoán phản ứng nitro hóa xảy ra ở các vị trí số 5 và 8. Tuy nhiên, vị trí số 8 đã có nhóm methyl chiếm chỗ nên phản ứng nitro hóa 4-clo-2,8-dimetylquinolin xảy ra chủ yếu ở vị trí số 5 (theo sơ đồ 3.7).

Sơ đồ 3.7:



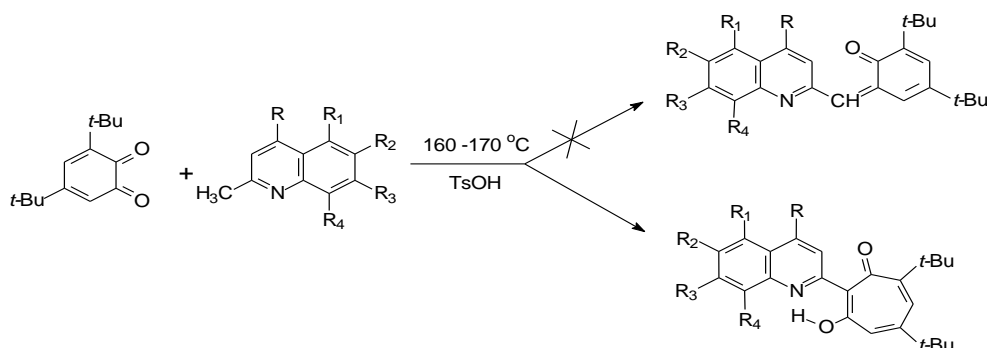
Phổ cộng hưởng 1H NMR (phổ 2-phụ lục) của các hợp chất **7a-e** cho thấy: Kết quả phân tích cho đều cho kết quả đúng như dự đoán, các hợp chất 5-nitro-4-clo-2,8-dimetylquinolin đều có các pic đặc trưng của các nhóm methyl ở vị trí số 2 và số 8 xuất hiện ở dạng singlet trong vùng từ 2,72-2,91 ppm do có sự xuất hiện của nhóm NO_2 là nhóm thể hiện hiệu ứng liên hợp âm, nó tác động làm cho tín hiệu của những nhóm ở vị trí gần kề dịch chuyển về phía trường yếu. Ngoài ra, các pic đặc trưng của Hydro ở vị trí số 3 cũng bị dịch chuyển không nhiều về phía trường yếu, chúng xuất hiện ở dạng siglet trong vùng từ 7,41-7,49 ppm. Đặc biệt các pic đặc trưng của Hydro ở vị trí số 5 ở dạng dublet xuất hiện trong vùng từ 7,92 - 8,00 ppm, trong **8a-e** đã biến mất, điều này chứng tỏ nguyên tử Hydro ở vị trí số 5 đã bị thay thế bằng nhóm NO_2 , điều này chứng tỏ phản ứng đã xảy ra như dự đoán, các hợp chất **9a-e** thu được có cấu trúc hoàn toàn chính xác như dự kiến

3.3. Tổng hợp một số dẫn xuất của 1,3-tropolon

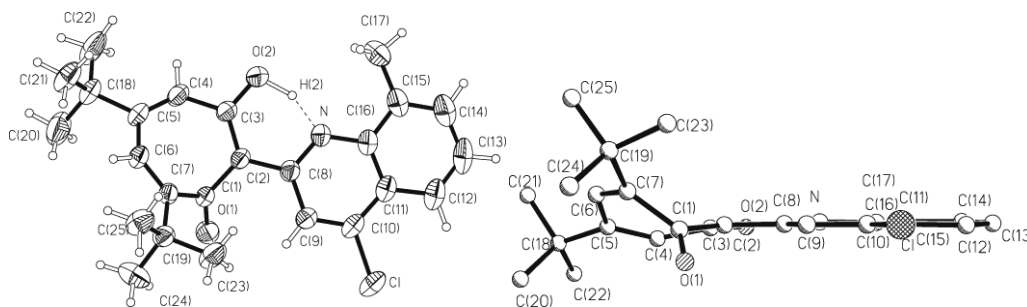
Phản ứng của nhóm cacbonyl với các hợp chất có nhóm methyl hoạt hoá đã được phát hiện cách đây hàng trăm năm, đó là một trong những phương pháp hình thành liên kết C-C trong các hợp chất hữu cơ [27]. Nhưng đưa phản ứng đó vào áp dụng với các quinon thì hầu như rất mới mẻ. Cùng với khả năng phản ứng cao và khả năng bền nhiệt của các quinon, cụ thể là 3,4,5,6-tetraclor-1,2-benzoquinon, đi(tert-butyl)benzo quinon, đã tạo điều kiện cho các nhà hoá học tổng hợp được nhiều loại hợp chất mới [28-31] có khả năng thể hiện những tính chất quý giá, trong đó có cả hoạt tính sinh học.

Cách đây chưa lâu, một số nhà khoa học đã tiến hành phản ứng của các dẫn xuất 3-clo-2-metylquinolin với 3,5-đi(tert-butyl)-1,2-benzoquinon trong điều kiện nóng chảy có xúc tác là axit p-sulphotoluen ở 160-170° C (phương pháp 1), hay đun sôi trong o-Xilen trong thời gian từ 3-6h (Phương pháp 2) sẽ thu được sản phẩm là các dẫn xuất β -tropolon của quinolin với hiệu suất từ 7-43 %, chứ không phải là sản phẩm của phản ứng ngưng tụ [27].

Sơ đồ 3.8:



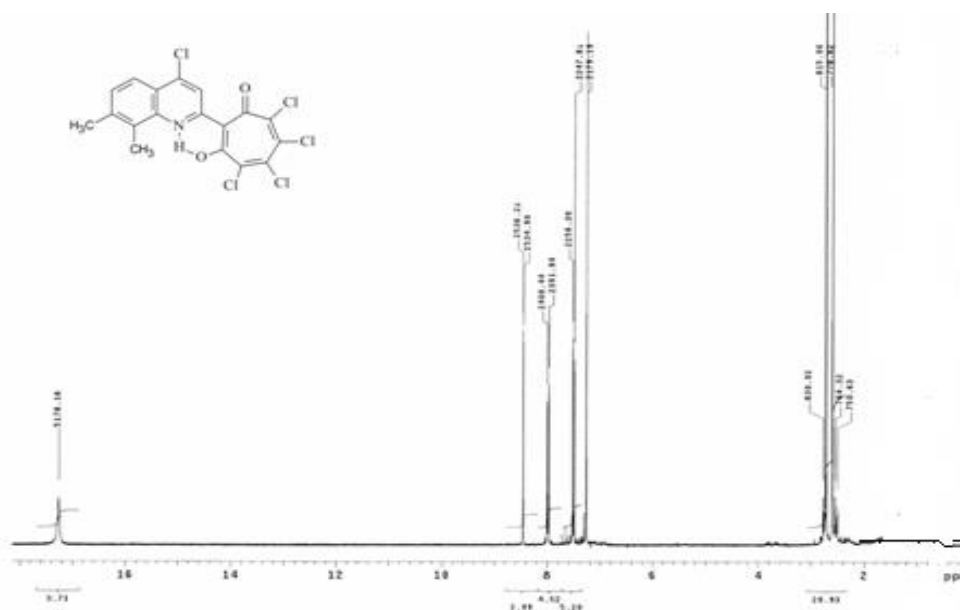
Cấu trúc của sản phẩm trên đã được tác giả chứng minh bằng các phương pháp phổ hiện đại như $^1\text{H-NMR}$, MS, IR và đặc biệt là phổ X-ray.



Hình 3.2: Hai cấu trúc lập thể của 2-(4-clo-8-metylquinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon được xác định bằng phổ X-ray.

Một số góc liên kết và độ dài liên kết tiêu biểu được mô tả như sau [15]: Khoảng cách tính bằng (Å): O(2)-N(1) 2.455(2), O(1)-C(1) 1.225(2), O(2)-C(3) 1.317(3), O(2)-H(2) 1.04(3), N-C(8) 1.340(3), C(1)-C(2) 1.476(3), C(1)-C(7) 1.476(3), C(2)-C(3) 1.400(3), C(2)-C(8) 1.462(3), C(3)-C(4) 1.453(3), C(4)-C(5) 1.350(3), C(5)-C(6) 1.451(3), C(6)-C(7) 1.342(3), C(8)-C(9) 1.423(3); Góc được tính theo (°): C(3)-O(2)-H(2) 103.8(13), C(8)-N-H(2) 101.5(9), O(1)-C(1)-C(2) 127.2(2), C(3)-C(2)-C(1) 120.7(2), C(3)-C(2)-C(8) 119.4(2), O(2)-C(3)-C(2) 122.0(2), N-C(8)-C(2) 117.5(2).

Sự đặc biệt trong phổ $^1\text{H-NMR}$ của các tropolon là sự xuất hiện pic của nguyên tử H trong khoảng 17-18 ppm do tạo liên kết hydro bền vững với nguyên tử nitơ của hệ quinolin (Hình 7) [32].

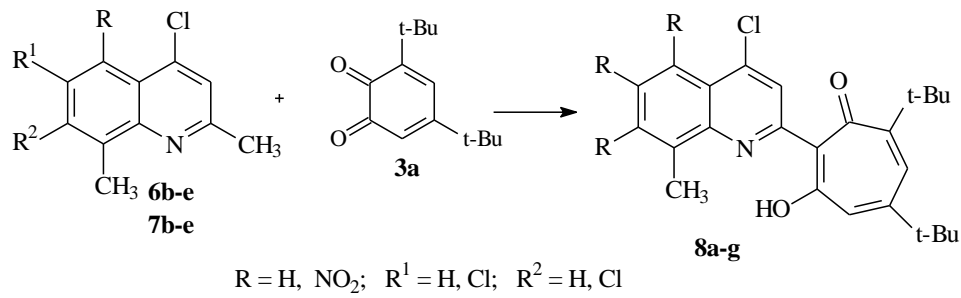


Hình 3.3: Phổ NMR- ^1H của (4-clo-7,8-đimetyl-quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon

3.3.1. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon

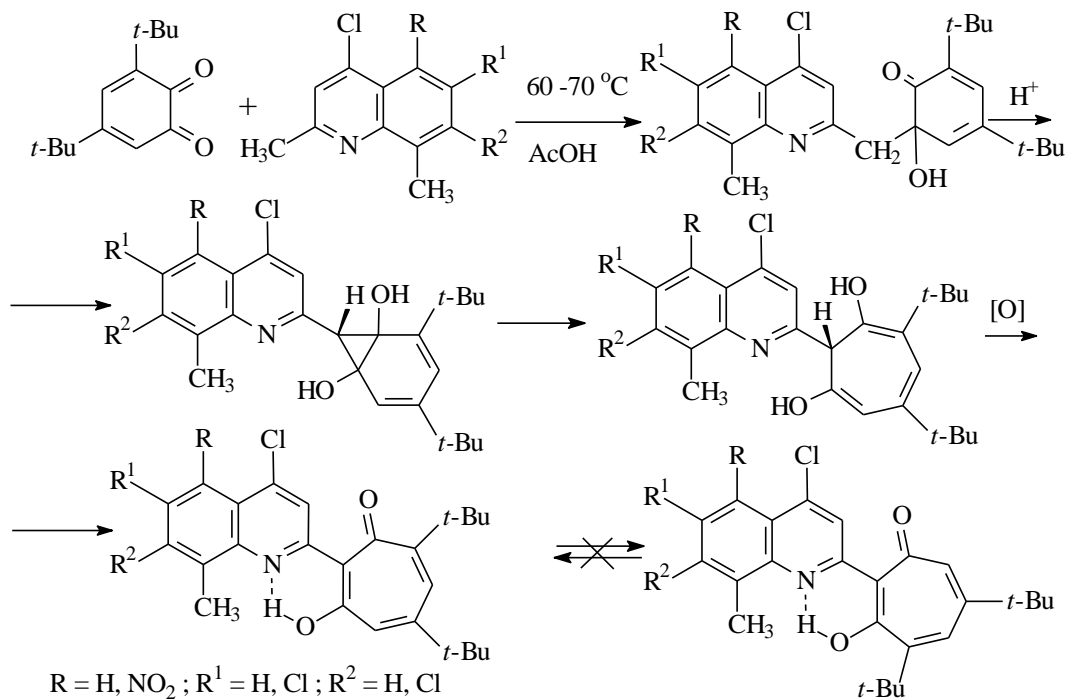
Trong nội dung của phần này chúng tôi thực hiện phản ứng của một số 2,8-dimetyl quinolin **6** và **7** điều chế được ở trên với 5,7-di(tert-butyl)-1,2-benzoquinon **3a** trong axit axetic 99,9% ở điều kiện nhiệt độ thích hợp (65-70 °C). Chúng tôi thu được sản phẩm tương ứng là các dẫn xuất của 5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon theo sơ đồ phản ứng sau:

Sơ đồ 3.9:



Theo các tài liệu đã tham khảo [32, 33], phản ứng tạo thành dẫn xuất quinolin của β -tropolon xảy ra theo cơ chế như sơ đồ sau[30, 34]:

Sơ đồ 3.10:



Đầu tiên xảy ra phản ứng cộng hợp của nhóm methyl ở vị trí số 2 vào nhóm cacbonyl ở vị trí số 1 do nhóm này ít bị ảnh hưởng về không gian cản trở của nhóm *tert*-butyl có thể tích rất lớn. Sau đó là phản ứng vòng hoá tạo nên hệ thống vòng kép (bixiclo). Do vòng xyclopropan không bền nên bước tiếp theo là vòng này sẽ bị phá vỡ tạo nên hệ hidro-tropolon. Cuối cùng là phản ứng oxi hoá hidro-tropolon tạo nên sản phẩm là dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(*tert*-butyl)-1,3-tropolone. Tác nhân oxi hoá ở đây có thể là oxi không khí, hoặc chính quinon. Chính vì vậy trong phản ứng chúng tôi dùng lượng quinon gấp đôi so với lượng quinolin (về số mol) và kết quả thu được hiệu suất tạo tropolon tăng lên đáng kể.

Tổng hợp 2-(4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8e)

Phổ cộng hưởng ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz) của chất **8e** so sánh với chất **6d** cho thấy: Có sự xuất hiện của 2 nhóm tert – Butyl ở các vị trí 1,30 (s, 9H, 5-CMe₃) và 1,43 (s, 9H, 7-CMe₃), có sự xuất hiện tín hiệu của 2 nhóm CH ở dạng dublet tại các vị trí 7,23 (d, 1H, 4-H, J=2,5Hz) và 7,40 (d, 1H, 6-H, J=2,5Hz), đồng thời là sự biến mất của nhóm -CH₃ ở vị trí số 2. Điều này chứng tỏ phản ứng đã xảy ra và xảy ra ở vị trí số 2.

Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **8e** đã dự kiến.

Tổng hợp 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8f)

Phổ cộng hưởng ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz) của chất **8f** so sánh với chất **7d** cho thấy: Có sự xuất hiện của 2 nhóm tert – Butyl ở các vị trí 1,28 (s, 9H, 5-CMe₃) và 1,41 (s, 9H, 7-CMe₃), có sự xuất hiện của 2 nhóm CH ở các vị trí 6,71 (d, 1H, 4-H, J=1,5Hz); 6,87 (d, 1H, 6-H, J=1,5Hz), đồng thời là sự biến mất của nhóm -CH₃ ở vị trí số 2. Điều này chứng tỏ phản ứng đã xảy ra và xảy ra ở vị trí số 2. Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **8f** đã dự kiến.

Tổng hợp 2-(4,6-điclo-8-metyl-quinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon (8g).

Trên phổ ^1H -NMR của hợp chất **8c** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,25 ppm (9H, s) được gán cho 9 proton của 3 nhóm methyl của nhóm tert-butyl gắn với vị trí C-7 trên vòng tropolon. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 9H vùng trường cao tại 1,49 ppm là proton của 3 nhóm methyl của tert-butyl gắn với vị trí C-5 trên vòng tropolon, ngoài ra tín hiệu cộng hưởng singlet của 3 proton tại 2,81 ppm là đặc trưng của nhóm methyl liên kết với nhân thơm. Tín hiệu vùng trường thấp tại 7,65 ppm của một proton dạng doublet có hằng số tương tác $J = 2,5$ Hz là đặc trưng của proton H-4 trên khung tropolon. Giá trị cộng hưởng tại của proton H-6 trên khung tropolon thể hiện tại 8,10 ppm (d, $J = 2,5$ Hz). Hai tín hiệu cộng hưởng của proton tại 7,66 ppm và 8,16 ppm đều có hằng số tương tác $J = 2,0$ Hz được gán lần lượt cho vị trí H-7' và H-5' trên khung quinonlin. Tín hiệu cộng hưởng singlet tại 8,07

ppm là đặc trưng của proton H-3' trên khung quinolin. Tín hiệu cộng hưởng singlet tại 12,83 là đặc trưng của proton của nhóm OH enol có liên kết hydro. Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **8g** đã dự kiến.

Tổng hợp và phân tích cấu trúc của 2-(5-nitro-4,6-diclo-8-metyl quinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl) -1,3-tropolon (8h)

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **8h** cũng xuất hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,25 ppm (9H, s) được gán cho 9 proton của 3 nhóm methyl của nhóm tert-butyl gắn với vị trí C-7 trên vòng tropolon. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 9H vùng trường cao tại 1,49 ppm là proton của 3 nhóm methyl của tert-butyl gắn với vị trí C-5 trên vòng tropolon, ngoài ra tín hiệu cộng hưởng singlet của 3 proton tại 2,84 ppm là đặc trưng của nhóm methyl liên kết với nhân thơm. Tín hiệu vùng trường thấp tại 7,67 ppm của một proton dạng doublet có hằng số tương tác $J = 2,5$ Hz là đặc trưng của proton H-4 trên khung tropolon. Giá trị cộng hưởng tại của proton H-6 trên khung tropolon thể hiện tại 7,93 ppm (d, $J = 2,5$ Hz). Tín hiệu cộng hưởng của proton tại 8,15 ppm được gán cho vị trí H-3 trên vòng quinolin. Tín hiệu cộng hưởng singlet tại 7,77 ppm là đặc trưng của proton H-7 trên khung quinolin. Tín hiệu cộng hưởng singlet tại 12,67 là đặc trưng của proton của nhóm OH enol có liên kết hydro. Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **8h** đã dự kiến.

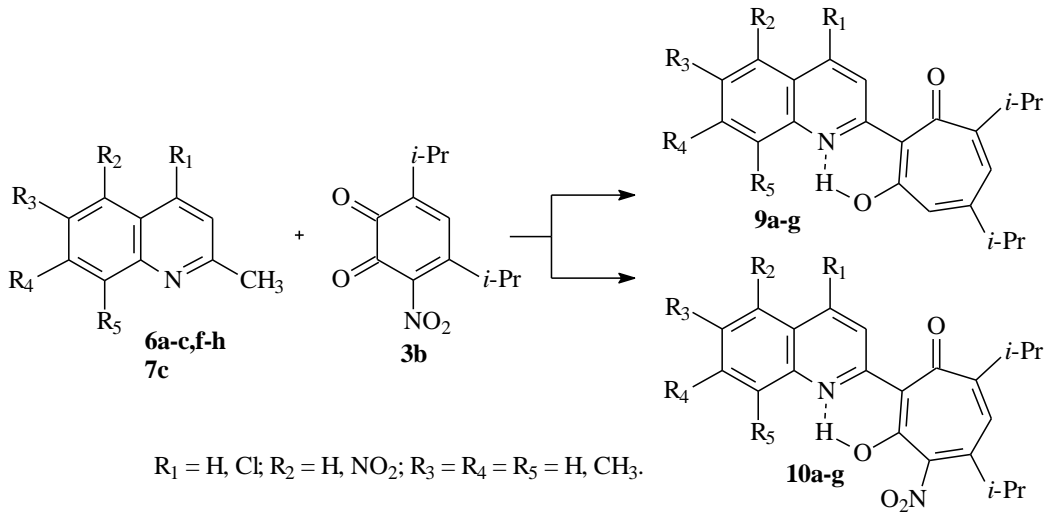
Các hợp chất **8a-d** được so sánh về dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và nhiệt độ nóng chảy của các chất thu được so với tài liệu đã công bố trước đây [30] thấy hoàn toàn trùng khớp, từ đó ta có thể kết luận các hợp chất tổng hợp được có cấu trúc chính là hợp chất **8a-d** đã dự kiến.

3.3.2. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (9a-g) và 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (10a-g)

Kết quả phản ứng giữa 3-nitro-4,6-di(iso-propyl)-1,2-benzoquinon **3c** với 2-metylquinolin **3c-i** trong môi trường xúc tác axit tạo ra sản phẩm kép là các dẫn xuất tương ứng của 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolone **8a-g** và 2-

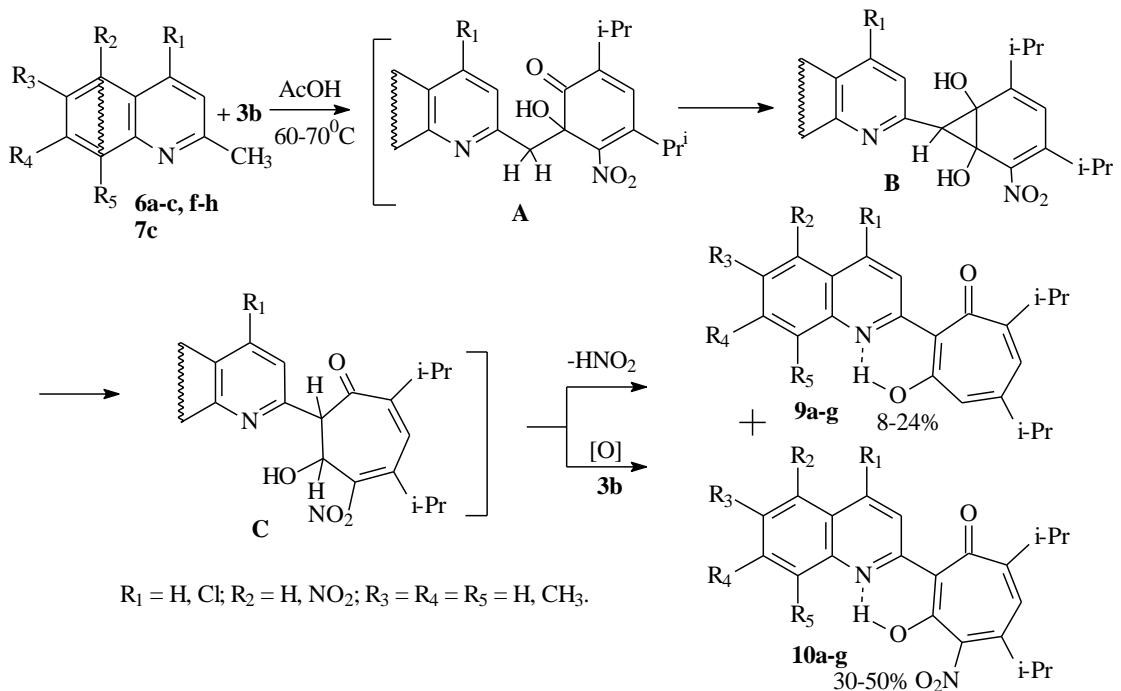
(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7- diisopropyl-1,3-tropolon **9a-g**. Cơ chế phản ứng được mô tả theo sơ đồ sau.

Sơ đồ 3.11:



Cơ chế phản ứng xảy ra theo sơ đồ 3.12:

Sơ đồ 3.12:



Cơ chế phản ứng tương tự với phản ứng tạo 5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon **8a-h** để tạo ra sản phẩm tương ứng là 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7- diisopropyl -1,3-tropolon **10a-g**. Tuy nhiên ở giai đoạn cuối có thể xảy ra phản ứng tách phân tử HNO_2 để tạo ra sản phẩm **9a-g** với hiệu suất thấp hơn (8-24%). Cấu trúc các

tropolon thu được đều được chứng minh bằng các phương pháp phổ hiện đại như ^1H NMR, IR và MS. Kết quả phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H NMR của các hợp chất **10a-g** và **9a-g** đều thể hiện có sự xuất hiện tín hiệu của nhóm OH trên vòng tropolon vùng trường yếu 18-20 ppm do tạo thành liên kết hydro bền vững với nguyên tử Nitơ trên vòng quinolin, được trình bày tóm tắt ở bảng 3.1.

Bảng 3.1

Hợp chất	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	H, %	δ_{OH} , ppm.
9a	Cl	H	CH ₃	H	CH ₃	13	19.53
9b	Cl	NO ₂	CH ₃	H	CH ₃	10	18.19
9c	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	16	19.68
9d	H	H	H	H	H	8	19.50
9e	Cl	H	H	H	H	8	19.08
9f	Cl	H	F	H	H	10	18.20
9g	Cl	H	H	H	CH ₃	24	19.53
10a	Cl	H	CH ₃	H	CH ₃	39	19.06
10b	Cl	NO ₂	CH ₃	H	CH ₃	35	19.34
10c	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	40	18.88
10d	H	H	H	H	H	29	18.90
10e	Cl	H	H	H	H	51	19.07
10f	Cl	H	F	H	H	38	19.46
10g	Cl	H	H	H	CH ₃	50	19.02

Tổng hợp 2-(6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (**9a**).

Trên phổ ^1H -NMR của hợp chất **9a** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,21 ppm (12H, s) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 3H vùng trường cao tại 2,51 ppm và 2,69 ppm là của các nhóm methyl ở vị trí số 8 và số 6 liên kết với nhân thơm. Tín hiệu septet của 1H ở 2.64 ppm và 3.47 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Các tín hiệu dublet của 1H tại 6,49 ppm và 6,63 ppm được xác định là của hai proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu singlet của 1H ở vùng trường thấp tại 7,44 ppm, 7,79 ppm, 8,35ppm là của 03 proton trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,53 ppm là đặc trưng của proton của

nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 395 [M⁺]. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3115 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1640 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm C=O. Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **9a** đã dự kiến.

Tổng hợp 2-(6,8-dimethylquinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (10a).

Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **10a** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,20 ppm (12H, s) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 3H vùng trường cao tại 2,52 ppm và 2,70 ppm là của các nhóm methyl ở vị trí số 8 và số 6 liên kết với nhân thơm. Tín hiệu septet của 1H ở 2.71 ppm và 3.42 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Tín hiệu singlet của 1H tại 6,36 ppm được xác định là của proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu singlet của 1H ở vùng trường thấp tại 7,48 ppm, 7,80 ppm, 8,43 ppm là của 03 proton trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,06 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 440 [M⁺]. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3109 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1612 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm C=O. Ngoài ra, tín hiệu hấp thụ cường độ mạnh tại 1533 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm NO₂. Từ các dữ liệu phổ thu được ta có thể khẳng định chất thu được là 2-(6,8-dimethylquinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(*iso*-propyl)-1,3-tropolone (**10a**).

Tổng hợp 2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (9b).

Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **9b** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,21-

1,26 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 3H vùng trường cao tại 2,44 ppm và 2,73 ppm là của các nhóm methyl ở vị trí số 8 và số 6 liên kết với nhân thơm. Tín hiệu septet của 1H ở 2.72 ppm và 3.47 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Các tín hiệu dublet của 1H tại 6,60 ppm và 6,67 ppm được xác định là của hai proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu singlet của 1H ở vùng trường thấp tại 7,51 ppm và 8,35ppm là của 02 proton trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 18,19 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 440 [M⁺]. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3111 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1641 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm C=O. Ngoài ra, tín hiệu hấp thụ cường độ mạnh tại 1535 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm NO₂. Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **9b** đã dự kiến.

Tổng hợp 2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-4-nitro-5,7--diisopropyl-1,3-tropolon (10b).

Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **10b** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,22-1,25 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 3H vùng trường cao tại 2,45 ppm và 2,74 ppm là của các nhóm methyl ở vị trí số 8 và số 6 liên kết với nhân thơm. Tín hiệu septet của 1H ở 2.78 ppm và 3.42 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Tín hiệu singlet của 1H tại 6,47 ppm được xác định là của proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu singlet của 1H ở vùng trường thấp tại 7,57 ppm và 8,41 ppm là của 02 proton trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,34 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín

hiệu của 485 [M⁺]. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3105 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1617 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm C=O. Ngoài ra, tín hiệu hấp thụ cường độ mạnh tại 1536 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm NO₂. Từ các dữ liệu phổ thu được ta có thể khẳng định chất thu được là **10b** như dự kiến.

Tổng hợp 2-(4-clo-7,8-dimetylquinolin-2-yl)- 5,7-diiisopropyl-1,3-tropolon (9c).

Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **9c** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,20ppm (12H, s) được gán cho 12 proton của 4 nhóm metyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 3H vùng trường cao tại 2,53 ppm và 2,64 ppm là của các nhóm metyl ở vị trí số 7 và số 8 liên kết với nhân thơm. Tín hiệu seplet của 1H ở 2.65 ppm và 3.46 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Các tín hiệu dublet của 1H ở vùng trường thấp tại 7,39 ppm và 7,91ppm là của 02 proton ở vị trí số 6 và số 5 trên vòng quinolin. Các tín hiệu dublet của 1H tại 6,45 ppm và 6,62 ppm được xác định là của hai proton trên vòng tropolon. Tín hiệu singlet của 1H ở vùng trường thấp tại 8,32 ppm là của proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,68 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 395 [M⁺]. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3124 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1638 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm C=O. Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **9c** đã dự kiến.

Tổng hợp 2-(4-clo-7,8-dimetylquinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-diiisopropyl-1,3-tropolon (10c).

Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **10c** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,21-1,24 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm metyl của 2 nhóm *iso*-

propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 3H vùng trường cao tại 2,56 ppm và 2,64 ppm là của các nhóm methyl ở vị trí số 7 và số 8 liên kết với nhân thơm. Tín hiệu septet của 1H ở 2.73 ppm và 3.45 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm iso-propyl. Tín hiệu singlet của 1H tại 6,37 ppm được xác định là của proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu dublet của 1H ở vùng trường thấp tại 7,46 ppm và 7,94 ppm là của 02 proton ở vị trí số 6 và số 5 trên vòng quinolin. Tín hiệu singlet của 1H ở vùng trường thấp tại 8,41 ppm là của proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 18,88 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 440 [M⁺]. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3120 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1608 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm C=O. Ngoài ra, tín hiệu hấp thụ cường độ mạnh tại 1540 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm NO₂. Từ các dữ liệu phổ thu được ta có thể khẳng định chất thu được là **10c** như dự kiến.

Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (9d).

Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **9d** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,21-1,27 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu septet của 1H ở 2.67 ppm và 3.48 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm iso-propyl. Các tín hiệu dublet của 1H tại 6,47 ppm và 6,61 ppm được xác định là của hai proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu multiplet của 1H ở vùng trường thấp tại 7,48-7,51 ppm, tại 7.68-7.69 ppm, tại 7.75-7.76 ppm, tại 7.81-7.84 ppm, tại 8.12-8.14 ppm và tại 8,28-8.29 ppm là của 06 proton ở các vị trí số 3 số 4 và từ số 5-8 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,50 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **9d** đã dự kiến.

Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-4-nitro-1,3-tropolon (10d).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **10d** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,18-1,22 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu septet của 1H ở 2.71 ppm và 3.42 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Tín hiệu singlet của 1H tại 6,33 ppm được xác định là của proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu multiplet ở vùng trường thấp tại 7,51-7,57 ppm của 1H, tại 7.71-7.80 ppm của 3H, tại 8.14-8.17 ppm của 1H, tại 8.22-8.26 ppm của 1H là của 06 proton ở các vị trí số 3 số 4 và từ số 5-8 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 18,90 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 378 $[\text{M}^+]$. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3131 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1608 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm C=O. Ngoài ra, tín hiệu hấp thụ cường độ mạnh tại 1530 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm NO_2 . Từ các dữ liệu phổ thu được ta có thể khẳng định chất thu được là **10d** như dự kiến.

Tổng hợp 2-(4-cloquinolin-2-yl)-diisopropyl-1,3-tropolon (9e).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **9e** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,21-1,22 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu septet của 1H ở 2.69 ppm và 3.47 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Các tín hiệu dublet của 1H tại 6,52 ppm và 6,61 ppm được xác định là của hai proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu multiplet của 1H ở vùng trường thấp tại 7.55-7.60 ppm, tại 7.70-7.75 ppm, tại 7.85-7.87 ppm và tại 8.12-8.15 ppm là của 04 proton ở các vị trí từ số 5-8 trên vòng quinolin. Tín hiệu singlet tại 8.30 ppm là của proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,08 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Từ những dữ

kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **9e** đã dự kiến.

Tổng hợp 2-(4-cloquinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-4-nitro-1,3-tropolone (10e).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **10e** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,21-1,24 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu septet của 1H ở 2.74 ppm và 3.44 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Tín hiệu singlet của 1H tại 6,40 ppm được xác định là của proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu multiplet ở vùng trường thấp tại 7.61-7.67 ppm của 1H, tại 7.80-7.82 ppm của 2H, dublet tại 8.18 ppm của 1H là của 04 proton ở các vị trí từ số 5-8 trên vòng quinolin. Tín hiệu singlet tại 8.43 ppm là của proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,08 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 412 $[\text{M}^+]$. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3125 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1619 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm C=O. Ngoài ra, tín hiệu hấp thụ cường độ mạnh tại 1531 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm NO_2 . Từ các dữ liệu phổ thu được ta có thể khẳng định chất thu được là **10e** như dự kiến.

2-(6-flo-4-cloquinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (9f).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **9f** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,20-1,26 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu septet của 1H ở 2.69 ppm và 3.47 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Các tín hiệu dublet của 1H tại 6,58 ppm và 6,62 ppm được xác định là của hai proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu multiplet của 1H ở vùng trường thấp tại 7.46-7.52 ppm, tại 7.77-7.80 ppm, tại 7.87-7.92 ppm là của 03 proton ở các vị trí từ số 5,7,8 trên vòng quinolin. Tín hiệu singlet tại 8.27 ppm là của proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 18,20 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng

tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 385 [M⁺]. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3121 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1621 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm C=O. Từ các dữ liệu phổ thu được ta có thể khẳng định chất thu được là **9f** như dự kiến.

Tổng hợp 2-(6-flo-4-cloquinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-4-nitro-1,3-tropolon (10f).

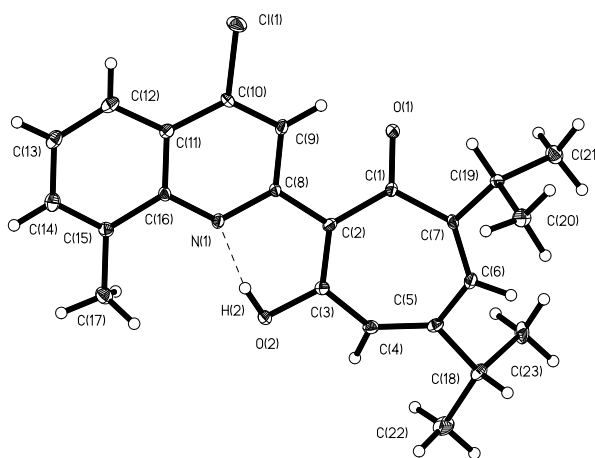
Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **10f** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,21-1,22 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu septet của 1H ở 2.73 ppm và 3.43 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Tín hiệu singlet của 1H tại 6,44 ppm được xác định là của proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu multiplet ở vùng trường thấp tại 7.52-7.58 ppm của 1H, tại 7.80-7.85 ppm của 2H là của 03 proton ở các vị trí số 5, số 7 và số 8 trên vòng quinolin. Tín hiệu singlet tại 8.43 ppm là của proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,46 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 430 [M⁺]. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3119 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1620 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm C=O. Ngoài ra, tín hiệu hấp thụ cường độ mạnh tại 1527 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm NO₂. Từ các dữ liệu phổ thu được ta có thể khẳng định chất thu được là **10f** như dự kiến.

Tổng hợp 2-(8-metyl-4-cloquinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (9g).

Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **9g** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,19-1,23 ppm (12H, m) được gán cho 12 proton của 4 nhóm methyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu singlet của 3H tại 2.74 ppm là của nhóm methyl tại vị trí số 8 trên vòng quinolin. Tín hiệu septet của 1H ở 2.66 ppm và 3.47 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Các tín hiệu dublet của 1H

tại 6,49 ppm và 6,63 ppm được xác định là của hai proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu triplet của 1H ở 7.47 ppm là của proton ở vị trí số 6, dublet tại 7.60 ppm là proton ở vị trí số 7, dublet tại 8.00 ppm là proton ở vị trí số 5 trên vòng quinolin. Tín hiệu singlet tại 8.37 ppm là của proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,53 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 381 [M⁺]. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3116 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1635 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm C=O. Từ các dữ liệu phổ thu được ta có thể khẳng định chất thu được là **9g** như dự kiến.

Ngoài ra, cấu trúc phân tử hợp chất 2-(4-clo-8-metylquinolin-2-yl)- 5,7-di(iso-propyl) -1,3-tropolon (**9g**) ở trạng thái đơn tinh thể còn được xác định bằng phương pháp phân tích X-ray mô tả trên hình 3.4.



Hình 3.4. Cấu trúc hợp chất 2-(4-clo-8-metylquinolin-2-yl)- 5,7-di(iso-propyl) -1,3-tropolon (**9g**). Độ dài liên kết (Å): O(1)-C(1) 1.239(4), O(2)-C(3) 1.334(4), O(2)-H(2) 0.8518, N(1)-C(8) 1.349(4), C(1)-C(2) 1.470(5), C(1)-C(7) 1.486(5), C(2)-C(3) 1.405(5), C(2)-C(8) 1.462(5), C(3)-C(4) 1.454(5), C(4)-C(5) 1.345(5), C(5)-C(6) 1.452(5), C(6)-C(7) 1.344(5), C(8)-C(9) 1.433(5); Góc liên kết (°): C(3)-O(2)-H(2) 96.8, O(1)-C(1)-C(2) 121.2(3), C(3)-C(2)-C(1) 122.0(3), C(3)-C(2)-C(8) 120.4(3), O(2)-C(3)-C(2) 121.2(3), N(1)-C(8)-C(2) 117.4(3).

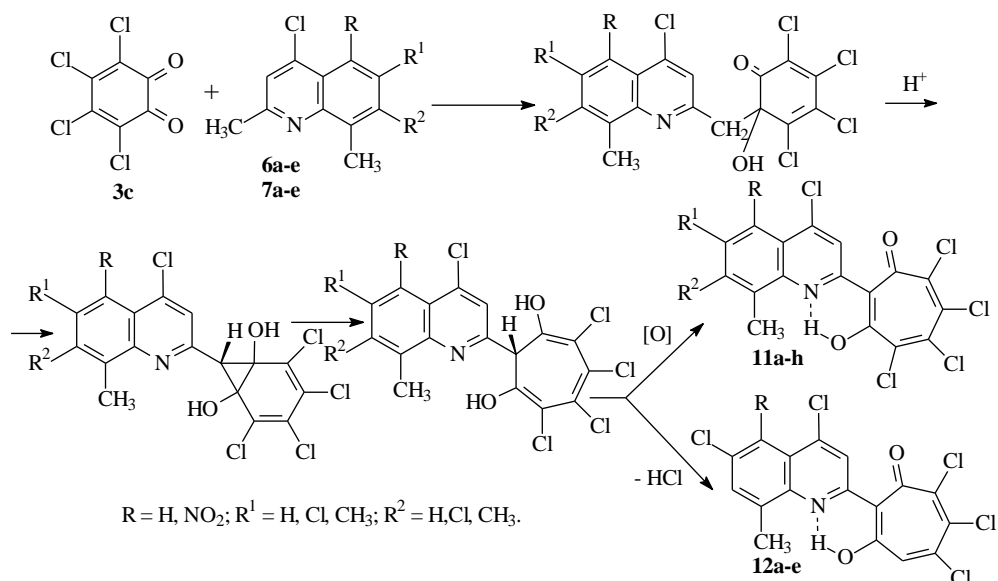
Tổng hợp 2-(8-metyl-4-cloquinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-4-nitro-1,3-tropolon (10g).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **10g** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 1,20ppm (12H, s) được gán cho 12 proton của 4 nhóm metyl của 2 nhóm *iso*-propyl trên vòng tropolon. Tín hiệu septet của 1H ở 2.70 ppm và 3.42 ppm là của các proton gắn với cacbon no trên nhóm *iso*-propyl. Tín hiệu singlet của 3H tại 2.73 ppm là của nhóm metyl tại vị trí số 8 trên vòng quinolin. Tín hiệu singlet của 1H tại 6,36 ppm được xác định là của proton trên vòng tropolon. Các tín hiệu triplet của 1H ở 7.53 ppm là của proton ở vị trí số 6, dublet tại 7.65 ppm là proton ở vị trí số 7, dublet tại 8.03 ppm là proton ở vị trí số 5 trên vòng quinolin. Tín hiệu singlet tại 8.45 ppm là của proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Đặc biệt, tín hiệu cộng hưởng singlet tại 19,02 ppm là đặc trưng của proton của nhóm OH trên vòng tropolon có liên kết hydro bền vững với nguyên tử N trên vòng quinolin, đây là tín hiệu đặc trưng của các 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon. Trên phổ MS có tín hiệu của 426 $[\text{M}^+]$. Trên phổ IR có xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm chức có mặt trong phân tử. Tín hiệu hấp thụ tại 3130 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm OH tropolon. Tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1612 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm C=O. Ngoài ra, tín hiệu hấp thụ cường độ mạnh tại 1531 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm NO_2 . Từ các dữ liệu phổ thu được ta có thể khẳng định chất thu được là **10g** như dự kiến.

3.3.3. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (11a-h) và 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12a-h)

Kết quả phản ứng giữa 3,4,5,6-tetraclor-1,2-benzoquinon **3c** với một số 2-metylquinolin **6a-e** và **7a-e** trong axit axetic 99,9% ở nhiệt độ từ 25-30°C tạo ra sản phẩm là các dẫn xuất tương ứng của 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolone **11a-h**, còn phản ứng trong dioxan tạo sản phẩm tương ứng là các dẫn xuất của 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolone **12a-e**. Cơ chế phản ứng được mô tả theo sơ đồ sau.

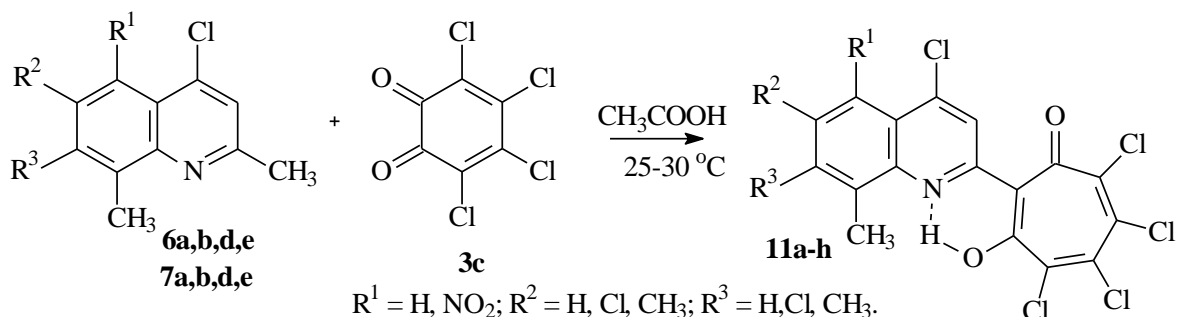
Sơ đồ 3.13:



Cơ chế phản ứng tương tự với phản ứng tạo 5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon **8a-g** để tạo ra sản phẩm tương ứng là 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolone **11a-h**. Còn phản ứng trong dung môi dioxan ở nhiệt độ sôi đã xảy ra phản ứng tách phân tử HCl ở giai đoạn cuối tạo ra sản phẩm **12a-e**.

3.3.3.1. Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolon (11a-h):

Sơ đồ 3.14:



Tổng hợp 2-(4-clo-8-metyl quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolon (11a):

Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **11a** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Tín hiệu của 3 proton singlet tại 2,82 ppm là đặc trưng cộng hưởng của proton nhóm methyl liên kết với nhân thơm ở vị trí số 8. Tín hiệu triplet của 1 proton tại 7,59 ppm là tín hiệu của proton ở vị trí số 6' trên vòng quinolin do tương tác với 02 proton ở vị trí số 5' và số 7'. Hai tín hiệu doublet tại 7,72 ppm (có hằng số tương tác $J = 7,5$ Hz) và tín hiệu doublet tại 8,09 ppm (có hằng số tương tác $J = 8,0$ Hz) là đặc trưng của proton nhân thơm

được gán cho vị trí H-7' và H-5' trên vòng quinolin do chúng đều có tương tác với proton ở vị trí số 6'. Tín hiệu singlet của 01 proton thể hiện tại 7,33 ppm (s, 1H) được gán cho vị trí H-3' trên vòng quinolin. Tín hiệu cộng hưởng singlet tại vùng trường rất thấp 17,35 là đặc trưng của proton của nhóm OH enol có liên kết hydro bền vững.

Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất **11a** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử bao gồm tín hiệu của các nhóm cacbonyl, tín hiệu của nhóm bão hòa và nhân thơm. Tín hiệu cộng hưởng vùng trường thấp tại 170,5 ppm là đặc trưng của nhóm cacbonyl trên khung tropolon. Trong tín hiệu vùng thơm xuất hiện cộng hưởng của 15 nguyên tử cacbon, trong đó có 4 tín hiệu đặc trưng của nhóm CH tại 123,9 ppm là của C-3', 123,0 ppm được gán cho C-6', 119,8 ppm được gán cho C-5', tại 118,9 ppm được gán cho C-7'.

Còn lại là 11 tín hiệu đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 156,7 ppm là đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm liên kết với nhóm có chứa nguyên tử oxy như vậy tín hiệu này được gán cho vị trí C-3 trên khung tropolon; tín hiệu cộng hưởng tại 151,1 ppm và 148,3 ppm được gán cho vị trí C-2' và C-9' trên khung quinolin. Các tín hiệu của C bậc 4 liên kết với clo được xác định tương ứng ở các vị trí tương ứng trên vòng quinolin và vòng tropolon như 135,9 (C-7); 134,2 (C-6); 134,1 (C-4'); 130,7 (C-4); 128,5 (C-5). Các tín hiệu của cacbon vòng thơm chỉ liên kết với C được xác định là các tín hiệu 112,5 (C-8'); 110,7 (C-10'). Tín hiệu cộng hưởng nhóm methyl của quinolin tại 17,57 ppm.

Trên phổ MS của hợp chất **11a** xuất hiện tín hiệu của $[\text{M}+\text{HCl}]^+ = 469,9$.

Từ phân tích dữ liệu phổ ^1H -NMR và ^{13}C -NMR và MS trên cho phép chúng tôi khẳng định cấu trúc của hợp chất **11a** là 2-(4-Clo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclo-1,3-tropolon.

Tổng hợp 2-(5-nitro-4-clo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclo-1,3-tropolon (11b):

Trên phổ ^1H -NMR của hợp chất **11b** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 2,81 ppm là đặc trưng của nhóm methyl liên kết với nhân thơm được gán cho nhóm methyl ở vị trí số 8 trên vòng quinolin. Tín hiệu singlet ở vị trí 8,45 ppm được xác định của proton

trên vòng quinolin ở vị trí số 3'. Tín hiệu cộng hưởng singlet tại vùng trường rất thấp 17,81 là đặc trưng của proton của nhóm OH enol có liên kết hydro bền vững.

Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất **11b** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử bao gồm tín hiệu của các nhóm cacbonyl, tín hiệu của nhóm bão hòa và nhân thơm. Tín hiệu cộng hưởng vùng trường thấp tại 173,8 ppm là đặc trưng của nhóm cacbonyl trên khung tropolon. Trong tín hiệu vùng thơm xuất hiện cộng hưởng của 15 nguyên tử cacbon, trong đó có 3 tín hiệu đặc trưng của nhóm CH tại 124,1 ppm là của C-3', 123,1 ppm được gán cho C-6', 122,2 ppm được gán cho C-7'. Còn lại là 12 tín hiệu đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 154,7 ppm là đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm liên kết với nhóm có chứa nguyên tử oxy như vậy tín hiệu này được gán cho vị trí C-3 trên khung tropolon; tín hiệu cộng hưởng tại 151,6 ppm và 150,0 ppm được gán cho vị trí C-2' và C-9' trên khung quinolin. Các tín hiệu của C bậc 4 liên kết với clo được xác định tương ứng ở các vị trí tương ứng trên vòng quinolin và vòng tropolon như 138,5 (C-7); 136,1 (C-6); 133,1 (C-4'); 132,6 (C-4); 132,0 (C-5). Các tín hiệu của các bon vòng thơm chỉ liên kết với C được xác định là các tín hiệu 112,3 (C-8'); 110,7 (C-10'). Tín hiệu của cacbon ở 137,2 ppm được gán cho C-5' trên vòng quinolin liên kết với Nitơ. Tín hiệu cộng hưởng nhóm metyl của quinolin tại 18,90 ppm.

Trên phổ MS của hợp chất **11b** có xuất hiện tín hiệu của $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,0$.

Từ phân tích dữ liệu phổ ^1H -NMR và ^{13}C -NMR và MS trên cho phép chúng tôi khẳng định cấu trúc của hợp chất **11b** là 2-(5-nitro-4-Clo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon.

Tổng hợp 2-(4-clo-7,8-dimetyl quinolin-2-yl)- 4,5,6,7- tetracloro -1,3-tropolon (11c):

Trên phổ ^1H -NMR của hợp chất **11c** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 2,59 ppm và 2,71 ppm là đặc trưng của các nhóm metyl liên kết với nhân thơm được gán cho nhóm metyl ở vị trí số 7 và số 8 trên vòng quinolin. Hai tín hiệu doublet tại 7,50 ppm có hằng số tương tác $J = 8,5$ Hz và doublet tại 7,98 ppm có $J = 8,5$ Hz là đặc trưng của proton nhân thơm có tương tác *octo-octo*, hai proton này được gán cho vị trí H-6 và H-5 trên vòng quinolin. Tín hiệu vùng trường thấp ở dạng singlet tại 8,44 ppm của 01 proton được gán cho proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin.

Tín hiệu cộng hưởng của nhóm OH thường thể hiện ở dạng singlet tại vùng trường rất thấp từ 17-19 ppm là đặc trưng của proton enol có liên kết hydro bền vững, tuy nhiên trong phép phân tích này chúng tôi không thể kiểm tra tại khu vực đó do các điều kiện khách quan. So sánh phổ của hợp chất **11c** với phổ của chất **6b** chúng ta thấy rõ sự biến mất của tín hiệu nhóm methyl ở vị trí số 2 do đã tham gia phản ứng tạo vòng.

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **11c** xuất hiện hầu hết tín hiệu của các nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử bao gồm tín hiệu của các nhóm cacbonyl, tín hiệu của nhóm bão hòa và nhân thơm. Tín hiệu cộng hưởng vùng trường thấp tại 184,6 ppm là đặc trưng của nhóm cacbonyl trên khung tropolon. Trong tín hiệu vùng thơm xuất hiện cộng hưởng của 15 nguyên tử cacbon, trong đó có 3 tín hiệu đặc trưng của nhóm CH tại 122,1 ppm là của C-3', 118,6 ppm được gán cho C-5', tại 118,0 ppm được gán cho C-6'. Còn lại là 12 tín hiệu đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 150,9 ppm là đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm liên kết với nhóm có chứa nguyên tử oxy như vậy tín hiệu này được gán cho vị trí C-3 trên khung tropolon; tín hiệu cộng hưởng tại 148,2 ppm và 142,9 ppm được gán cho vị trí C-2' và C-9' trên khung quinolin. Các tín hiệu của C bậc 4 liên kết với clo được xác định tương ứng ở các vị trí tương ứng trên vòng quinolin và vòng tropolon như 136,0 (C-7); 130,3 (C-6); 126,9 (C-4'); 126,5 (C-4); 125,9 (C-5). Các tín hiệu của các bon vòng thơm chỉ liên kết với C được xác định là các tín hiệu 122,3 (C-2); 117,7 (C-7'); 115,9 (C-8'); 113,8 (C-10'). Tín hiệu cộng hưởng của cacbon hai nhóm methyl của quinolin tại 13,5 ppm là ở vị trí số 7, còn tại 21,1 ppm là ở vị trí số 8.

Trên phổ MS của hợp chất **11c** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu của $[\text{M}]^+ = 449,7$ và 02 tín hiệu đồng vị tại $[\text{M}+2]^+ = 451,7$ và $[\text{M}+4]^+ = 453,7$ thể hiện trong phân tử có các nguyên tử clo.

Trên phổ IR của hợp chất **11c** xuất hiện tín hiệu đặc trưng của nhóm C-H nhân thơm tại vùng $3131,6 \text{ v/cm}^{-1}$ và nhóm C=O tại 1626 v/cm^{-1} .

Từ phân tích dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$, MS và IR trên cho phép chúng tôi khẳng định cấu trúc của hợp chất **11c** là 2-(4-clo-7,8-dimetylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon.

Tổng hợp 2-(4-clo-5-nitro-7,8-dimetyl quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclo-1,3-tropolon (11d):

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **11d** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 2,62 ppm và 2,76 ppm là đặc trưng của các nhóm metyl liên kết với nhân thơm được gán cho nhóm metyl ở vị trí số 7 và số 8 trên vòng quinolin. Tín hiệu vùng trường thấp ở dạng singlet tại 7,58 ppm của 01 proton được gán cho proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Tín hiệu tại vùng trường thấp tại 8,40 ppm của một proton dạng singlet được gán cho proton ở vị trí số 7 trên vòng quinolin. Tín hiệu cộng hưởng của nhóm OH thường thể hiện ở dạng singlet tại vùng trường rất thấp từ 17-19 ppm là đặc trưng của proton enol có liên kết hydro bền vững, tuy nhiên trong phép phân tích này chúng tôi không thể kiểm tra tại khu vực đó do các điều kiện khách quan. So sánh phổ của hợp chất **11d** với phổ của chất **7b** chúng ta thấy rõ sự biến mất của tín hiệu nhóm metyl ở vị trí số 2 do đã tham gia phản ứng tạo vòng.

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **11d** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử bao gồm tín hiệu của các nhóm cacbonyl, tín hiệu của nhóm bão hòa và nhân thơm. Tín hiệu cộng hưởng vùng trường thấp tại 184,8 ppm là đặc trưng của nhóm cacbonyl trên khung tropolon. Trong tín hiệu vùng thơm xuất hiện cộng hưởng của 15 nguyên tử cacbon, trong đó có 2 tín hiệu đặc trưng của nhóm CH tại 122,9 ppm là của C-3', 121,9 ppm được gán cho C-6'.

Còn lại là 13 tín hiệu đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 151,4 ppm là đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm liên kết với nhóm có chứa nguyên tử oxy như vậy tín hiệu này được gán cho vị trí C-3 trên khung tropolon; tín hiệu cộng hưởng tại 144,7 ppm và 143,7 ppm được gán cho vị trí C-2' và C-9' trên khung quinolin.

Các tín hiệu của C bậc 4 liên kết với clo được xác định tương ứng ở các vị trí tương ứng trên vòng quinolin và vòng tropolon như 142,1 (C-7); 131,8 (C-6); 130,4 (C-4'); 129,3 (C-4); 127,1 (C-5); Các tín hiệu của các bon vòng thơm chỉ liên kết với C được xác định là các tín hiệu 124,8 (C-2); 113,5 (C-7'); 112,2 (C-8'); 110,7 (C-10'). Tín hiệu của cacbon ở 137,1 ppm được gán cho C-5' trên vòng quinolin liên

kết với Nitơ. Tín hiệu cộng hưởng hai nhóm methyl ở vị trí số 7 và số 8 trên vòng quinolin xuất hiện tương ứng tại 14,6 ppm và 20,9 ppm.

Trên phổ MS của hợp chất **11d** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu của $[M]^+ = 494,8$ và 02 tín hiệu đồng vị tại $[M+2]^+ = 496,8$ và $[M+4]^+ = 498,8$ thể hiện trong phân tử có các nguyên tử clo.

Trên phổ IR của hợp chất **11d** xuất hiện tín hiệu đặc trưng của nhóm C-H nhân thơm tại vùng $3049,6 \text{ v/cm}^{-1}$ và nhóm C=O tại 1641 v/cm^{-1} .

Từ phân tích dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$, MS và IR trên cho phép chúng tôi khẳng định cấu trúc của hợp chất **11d** là 2-(5-nitro-4-clo-7,8-dimethylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon.

Tổng hợp 2-(4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon (11e)

Phổ cộng hưởng $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm, J/Hz) của chất **11e** cho thấy tín hiệu singlet tại 2,85 ppm là đặc trưng của các nhóm methyl liên kết với nhân thơm được gán cho nhóm methyl ở vị trí số 8 trên vòng quinolin. Hai tín hiệu dạng dublet tại vùng trường thấp tại 7,67 ppm và 8,01 ppm được gán cho proton ở vị trí số 6 và số 5 trên vòng quinolin. Tín hiệu vùng trường thấp ở dạng singlet tại 8,45 ppm của 01 proton được gán cho proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. So sánh phổ của hợp chất **11e** với phổ của chất **6d** chúng ta thấy rõ sự biến mất của tín hiệu nhóm methyl ở vị trí số 2 do đã tham gia phản ứng tạo vòng tropolon. Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **11e** đã dự kiến.

Tổng hợp 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon (11f)

Phổ cộng hưởng $^1\text{H NMR}$ của chất **11f** cho thấy tín hiệu singlet tại 2,90 ppm là đặc trưng của các nhóm methyl liên kết với nhân thơm được gán cho nhóm methyl ở vị trí số 8 trên vòng quinolin. Tín hiệu dạng singlet tại vùng trường thấp tại 7,76 ppm được gán cho proton ở vị trí số 6 trên vòng quinolin. Tín hiệu vùng trường thấp ở dạng singlet tại 8,43 ppm của 01 proton được gán cho proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. So sánh phổ của hợp chất **11f** với phổ của chất **7d** chúng ta thấy rõ sự biến mất của tín hiệu nhóm methyl ở vị trí số 2 do đã tham gia phản ứng tạo vòng tropolon. Từ những dữ kiện về các phổ ghi được kết hợp tham khảo phổ của các

hợp chất tương tự chúng tôi xác định chất tổng hợp được chính là hợp chất **11f** đã dự kiến.

Tổng hợp 2-(4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon (11g).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **11g** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 2,80 ppm là đặc trưng của nhóm methyl liên kết với nhân thơm được gán cho nhóm methyl ở vị trí số 8 trên vòng quinolin. Tín hiệu vùng trường thấp ở dạng singlet tại 7,69 ppm của 01 proton được gán cho proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Hai tín hiệu tại vùng trường thấp tại 8,07 ppm của một proton dạng doublet có hằng số tương tác $J = 1,0$ Hz và tại 8,50 ppm của một proton dạng doublet có hằng số tương tác $J = 1,0$ Hz do tương tác spin-spin được gán cho lần lượt các proton ở vị trí số 5 và số 7 trên vòng quinolin. Tín hiệu cộng hưởng singlet tại vùng trường rất thấp 17,62 là đặc trưng của proton của nhóm OH enol có liên kết hydro bền vững

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **11g** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử bao gồm tín hiệu của các nhóm cacbonyl, tín hiệu của nhóm bão hòa và nhân thơm. Tín hiệu cộng hưởng vùng trường thấp tại 184,6 ppm là đặc trưng của nhóm cacbonyl trên khung tropolon. Trong tín hiệu vùng thơm xuất hiện cộng hưởng của 15 nguyên tử cacbon, trong đó có 3 tín hiệu đặc trưng của nhóm CH tại 123,8 ppm là của C-3', 122,1 ppm được gán cho C-5', tại 119,9 ppm được gán cho C-7'. Còn lại là 12 tín hiệu đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 153,8 ppm là đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm liên kết với nhóm có chứa nguyên tử oxy như vậy tín hiệu này được gán cho vị trí C-3 trên khung tropolon; tín hiệu cộng hưởng tại 151,1 ppm và 146 ppm được gán cho vị trí C-2' và C-9' trên khung quinolin. Các tín hiệu của C bậc 4 liên kết với clo được xác định tương ứng ở các vị trí tương ứng trên vòng quinolin và vòng tropolon như 134,6 (C-7); 134,5 (C-6'); 133,5 (C-6); 130,7 (C-4'); 130,3 (C-4); 129,6 (C-5). Các tín hiệu của các bon vòng thơm chỉ liên kết với C được xác định là các tín hiệu 115,0 (C-8'); 110,8 (C-10'). Tín hiệu cộng hưởng nhóm methyl của quinolin tại 17,50 ppm.

Trên phổ MS của hợp chất **11g** xuất hiện tín hiệu của $[\text{M}]^+ = 469,9$ thể hiện trong phân tử có nhiều nguyên tử clo.

Từ phân tích dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ và MS trên cho phép chúng tôi khẳng định cấu trúc của hợp chất **11g** là 2-(4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon.

Tổng hợp 2-(5-nitro-4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon (11h).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **11h** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Giá trị cộng hưởng vùng trường cao tại 2,78 ppm là đặc trưng của nhóm methyl liên kết với nhân thơm được gán cho nhóm methyl ở vị trí số 8 trên vòng quinolin. Tín hiệu vùng trường thấp ở dạng singlet tại 7,76 ppm của 01 proton được gán cho proton ở vị trí số 3 trên vòng quinolin. Tín hiệu tại vùng trường thấp tại 8,40 ppm của một proton dạng singlet được gán cho proton ở vị trí số 7 trên vòng quinolin. Tín hiệu cộng hưởng singlet tại vùng trường rất thấp 18,60 là đặc trưng của proton của nhóm OH enol có liên kết hydro bền vững.

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **11h** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử bao gồm tín hiệu của các nhóm cacbonyl, tín hiệu của nhóm bão hòa và nhân thơm. Tín hiệu cộng hưởng vùng trường thấp tại 188,5 ppm là đặc trưng của nhóm cacbonyl trên khung tropolon. Trong tín hiệu vùng thơm xuất hiện cộng hưởng của 15 nguyên tử cacbon, trong đó có 2 tín hiệu đặc trưng của nhóm CH tại 126,1 ppm là của C-3', 124,7 ppm được gán cho C-7'.

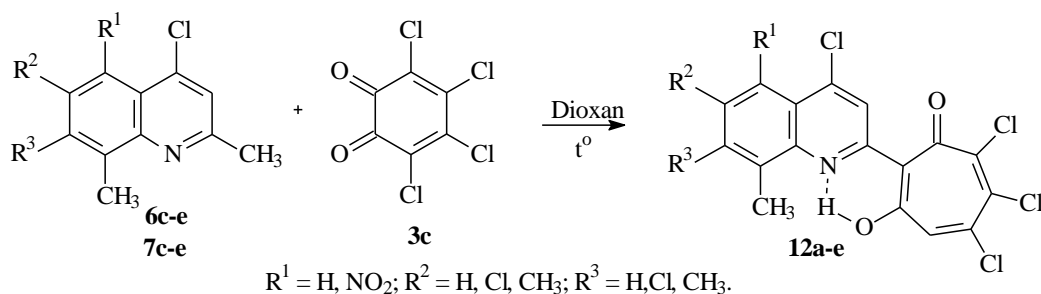
Còn lại là 13 tín hiệu đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 171,8 ppm là đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm liên kết với nhóm có chứa nguyên tử oxy như vậy tín hiệu này được gán cho vị trí C-3 trên khung tropolon; tín hiệu cộng hưởng tại 154,9 ppm và 150,8 ppm được gán cho vị trí C-2' và C-9' trên khung quinolin. Các tín hiệu của C bậc 4 liên kết với clo được xác định tương ứng ở các vị trí tương ứng trên vòng quinolin và vòng tropolon như 140,1 (C-7); 139,8 (C-6'); 137,1 (C-6); 136,6 (C-4'); 133,4 (C-4); 132,1 (C-5). Các tín hiệu của các bon vòng thơm chỉ liên kết với C được xác định là các tín hiệu 116,1 (C-8'); 112,7 (C-10'). Tín hiệu của cacbon ở 138,7 ppm được gán cho C-5' trên vòng quinolin liên kết với Nitơ. Tín hiệu cộng hưởng nhóm methyl của quinolin tại 18,80 ppm.

Trên phổ MS của hợp chất **11h** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu của $[\text{M}]^+ = 514,9$ và 02 tín hiệu đồng vị tại $[\text{M}+2]^+ = 516,9$ và $[\text{M}+4]^+ = 518,9$ thể hiện trong phân tử có các nguyên tử clo.

Từ phân tích dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ và MS trên cho phép chúng tôi khẳng định cấu trúc của hợp chất **11h** là 2-(5-nitro-4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon.

3.3.3.2. Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (**12a-e**):

Sơ đồ 3.15:



Tổng hợp 2-(4-clo-6,8-dimetylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (**12a**).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **12a** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 3 proton tại 2,56 ppm và của 3 proton tại 2,74 ppm là đặc trưng của nhóm methyl liên kết với nhân thơm được xác định là các nhóm methyl trên vòng quinolin ở các vị trí tương ứng là số 8 và số 6. Tín hiệu vùng trường thấp ở dạng singlet của một proton tại 7,08ppm, một proton tại 7,53ppm và một proton tại 7,85 ppm là đặc trưng của proton nhân thơm được gán cho các vị trí trên vòng quinolin tương ứng tại vị trí số 3, số 7 và số 5. Tín hiệu còn lại ở dạng singlet của 1H tại 8,53ppm được gán cho proton trên vòng tropolon ở vị trí số 4. Tín hiệu của nhóm OH thường xuất hiện tại vùng trường rất thấp từ 17-19ppm do tạo liên kết hydro bền vững.

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **12a** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử bao gồm tín hiệu của các nhóm cacbonyl, tín hiệu của nhóm bão hòa và nhân thơm. Tín hiệu cộng hưởng vùng trường thấp tại 183,5 ppm là đặc trưng của nhóm cacbonyl trên khung tropolon. Trong tín hiệu vùng thơm xuất hiện cộng hưởng của 15 nguyên tử cacbon, trong đó có 4 tín hiệu đặc trưng của nhóm CH tại 126,9 ppm là của C-4, 126,4 ppm được gán cho C-3', tại 125,1 ppm được gán cho C-6', tại 124,4 ppm được gán cho C-5'. Còn lại là 10 tín hiệu đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 152,2 là đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm liên kết với nhóm có chứa nguyên tử oxy như vậy tín hiệu này được gán cho vị trí C-3 trên khung tropolon; tín hiệu cộng hưởng tại 146,7 ppm

và 138,0 ppm được gán cho vị trí C-2' và C-9' trên khung quinolin. Các tín hiệu của C bậc 4 liên kết với clo được xác định tương ứng ở các vị trí tương ứng trên vòng quinolin và vòng tropolon như 137,9 (C-7); 135,7 (C-6); 135,4 (C-4'); 133,5 (C-5). Các tín hiệu của các bon vòng thơm chỉ liên kết với C được xác định là các tín hiệu 129,3 (C-2); 123,9 (C-7'); 121,9 (C-8'); 119,8 (C-10'). Tín hiệu cộng hưởng của cacbon hai nhóm methyl của quinolin tại 17,6 ppm là ở vị trí số 7, còn tại 21,7 ppm là ở vị trí số 8.

Trên phổ MS của hợp chất **12a** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu của $[M]^+ = 449,5$ và 02 tín hiệu đồng vị tại $[M+2]^+ = 451,7$ và $[M+4]^+ = 453,7$ thể hiện trong phân tử có các nguyên tử clo.

Từ phân tích dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ và MS trên cho phép chúng tôi khẳng định cấu trúc của hợp chất **12a** là 2-(4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon.

Tổng hợp 2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12b).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **12b** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trên phân tử. Tín hiệu cộng hưởng singlet của 3 proton tại 2,45 ppm và của 3 proton tại 2,76 ppm là đặc trưng của nhóm methyl liên kết với nhân thơm được xác định là các nhóm methyl trên vòng quinolin ở các vị trí tương ứng là số 8 và số 6. Tín hiệu vùng trường thấp ở dạng singlet của một proton tại 7,17 ppm và một proton tại 7,59 ppm là đặc trưng của proton nhân thơm được gán cho các vị trí trên vòng quinolin tương ứng tại vị trí số 3 và số 7. Tín hiệu còn lại ở dạng singlet của 1H tại 8,41 ppm được gán cho proton trên vòng tropolon ở vị trí số 4. Tín hiệu của nhóm OH thường xuất hiện tại vùng trường rất thấp từ 17-19 ppm do tạo liên kết hydro bền vững.

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **12b** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử bao gồm tín hiệu của các nhóm cacbonyl, tín hiệu của nhóm bão hòa và nhân thơm. Tín hiệu cộng hưởng vùng trường thấp tại 181,9 ppm là đặc trưng của nhóm cacbonyl trên khung

tropolon. Trong tín hiệu vùng thơm xuất hiện cộng hưởng của 15 nguyên tử cacbon, trong đó có 3 tín hiệu đặc trưng của nhóm CH tại 132,6 ppm là của C-4, 131,4 ppm được gán cho C-3', tại 130,2 ppm được gán cho C-7'. Còn lại là 10 tín hiệu đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm trong đó tín hiệu cộng hưởng tại 173,6 là đặc trưng của cacbon bậc 4 thơm liên kết với nhóm có chứa nguyên tử oxy như vậy tín hiệu này được gán cho vị trí C-3 trên khung tropolon; tín hiệu cộng hưởng tại 153,7 ppm và 143,99 ppm được gán cho vị trí C-2' và C-9' trên khung quinolin. Các tín hiệu của C bậc 4 liên kết với clo được xác định tương ứng ở các vị trí tương ứng trên vòng quinolin và vòng tropolon như 141,6 (C-7); 136,3 (C-6); 135,0 (C-4'); 134,1 (C-5). Các tín hiệu của các bon vòng thơm chỉ liên kết với C được xác định là các tín hiệu 132,8 (C-2); 123,8 (C-6'); 115,8 (C-8'); 112,2 (C-10'). Tín hiệu của cacbon ở 138,5 ppm được gán cho C-5' trên vòng quinolin liên kết với Nitơ. Tín hiệu cộng hưởng của cacbon hai nhóm methyl của quinolin tại 17,7 ppm là ở vị trí số 7, còn tại 18,6 ppm là ở vị trí số 8.

Trên phổ MS của hợp chất **12b** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu của $[M]^+ = 494,5$ và 02 tín hiệu đồng vị tại $[M+2]^+ = 496,6$ và $[M+4]^+ = 498,5$ thể hiện trong phân tử có các nguyên tử clo.

Từ phân tích dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ trên cho phép chúng tôi khẳng định cấu trúc của hợp chất **12b** là 2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon.

Tổng hợp 2-(4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12c)

Phổ cộng hưởng $^1\text{H NMR}$ chất **12c** so sánh với chất **6d** cho thấy: Tín hiệu phổ của nhóm CH_3 ở vị trí số 2 đã biến mất, điều đó chứng tỏ nhóm này đã tham gia phản ứng. Tín hiệu singlet ở vị trí 2.84 ppm được gán cho nhóm methyl ở vị trí số 8, tín hiệu singlet ở vị trí 7.12 ppm được gán cho proton ở vị trí số 4 trên vòng tropolon. Các tín hiệu dublet ở 7.65 và 8,03 ppm, singlet ở 8.46 ppm là những proton trên vòng quinolin tương ứng ở các vị trí số 6, số 5 và số 3. Trong trường hợp này, vì lý do nào đó trên phổ không thấy xuất hiện tín hiệu của nhóm OH ở

vùng trường thấp. Tuy nhiên những dữ liệu phổ đã đưa ra cũng đủ chứng minh cấu trúc của chất **12c** như dự kiến

Tổng hợp 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12d)

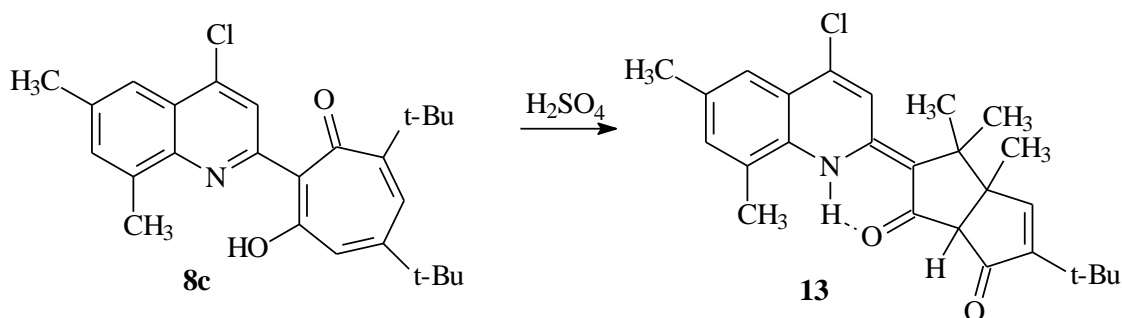
Phổ cộng hưởng ^1H NMR chất **12d** so sánh với chất **7d** cho thấy: Tín hiệu phổ của nhóm CH_3 ở vị trí số 2 đã biến mất, điều đó chứng tỏ nhóm này đã tham gia phản ứng. Tín hiệu singlet ở vị trí 2.91 ppm được gán cho nhóm methyl ở vị trí số 8, tín hiệu singlet ở vị trí 7.20 ppm được gán cho proton ở vị trí số 4 trên vòng tropolon. Các tín hiệu singlet ở 7,81 và 8.48 ppm là những proton trên vòng quinolin tương ứng ở các vị trí số 6 và số 3. Tín hiệu singlet ở 18,89 ppm là tín hiệu đặc trưng của nhóm OH trên vòng tropolon. Những dữ liệu phổ đã đưa ra đã chứng minh cấu trúc của chất **12d** như dự kiến

Tổng hợp 2-(4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12c)

Phổ cộng hưởng ^1H NMR chất **12e** so sánh với chất **6e** cho thấy: Tín hiệu phổ của nhóm CH_3 ở vị trí số 2 đã biến mất, điều đó chứng tỏ nhóm này đã tham gia phản ứng. Tín hiệu singlet ở vị trí 2.79 ppm được gán cho nhóm methyl ở vị trí số 8. Tín hiệu singlet ở vị trí 7.14 ppm được gán cho proton ở vị trí số 4 trên vòng tropolon. Các tín hiệu singlet ở 7,70; 8.10 và 8,53 ppm là những proton trên vòng quinolin tương ứng ở các vị trí số 7, số 5 và số 3. Trong trường hợp này, vì lý do nào đó trên phổ không thấy xuất hiện tín hiệu của nhóm OH ở vùng trường thấp. Tuy nhiên những dữ liệu phổ đã đưa ra cũng đủ chứng minh cấu trúc của chất **12e** như dự kiến

3.4. Chuyển hóa 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon thành pentalen.

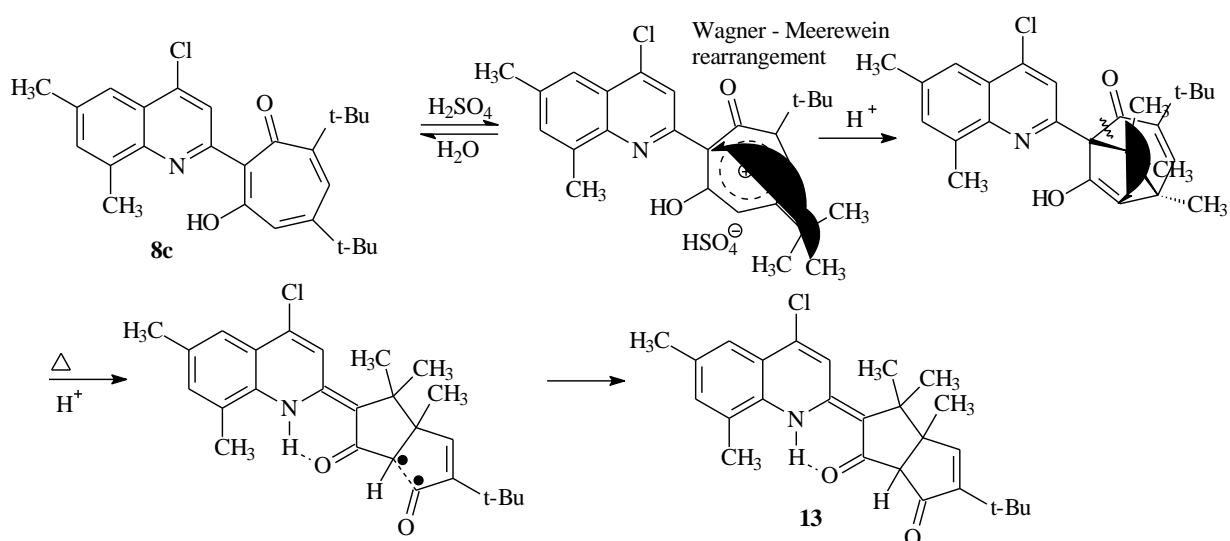
Sơ đồ 3.16:



(*R,S*)-2-(4-chloro-6,8-dimethyl-1*H*-quinolin-2-yliden)-5-*tert*-butyl-3,3,3a-trimethyl-3,3a-dihydropenta-len-1,6(2*H*,6a*H*)-dion (13).

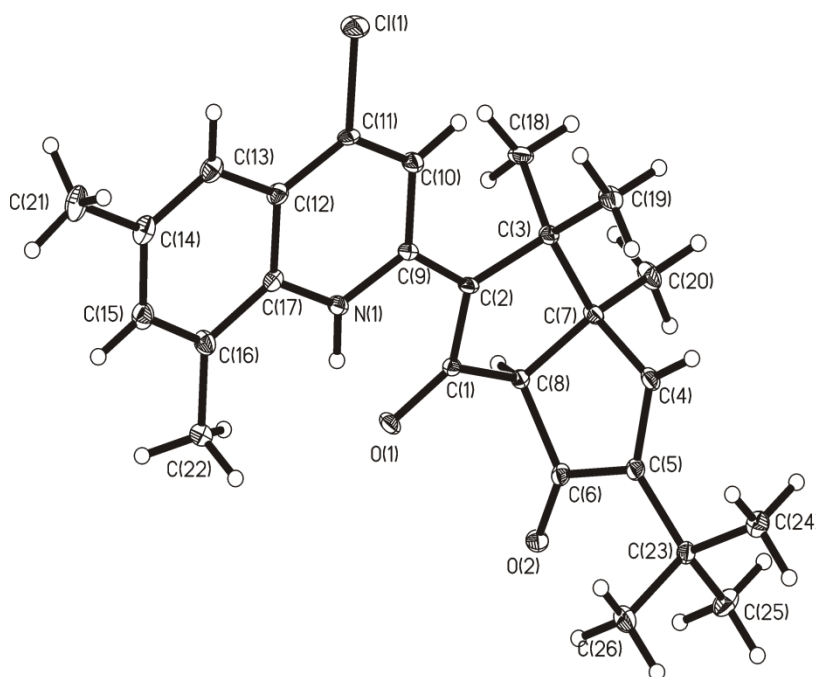
Trong quá trình nghiên cứu chuyển hóa các dẫn xuất dị vòng của 1,3-tropolon, chúng tôi đã phát hiện một phản ứng chuyển hóa rất đặc biệt và thú vị. Ở phản ứng này, khi đun 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(*tert*-butyl)-1,3-tropolone **8c** trong H_2SO_4 đặc ở nhiệt độ $110^\circ C$ trong thời gian 7 ngày đã thu được hợp chất (*R,S*)-2-(4-chloro-6,8-dimethyl-1*H*-quinolin-2-yliden)-5-*tert*-butyl-3,3,3a-trimethyl-3,3a-dihydropenta-len-1,6(2*H*,6a*H*)-dione (**13**). Cấu trúc của hợp chất **13** đã được chứng minh bằng các phương pháp phân tích hiện đại như 1H NMR, 1H - ^{13}C HMQC và HMBC, nhiễu xạ đơn tinh thể X-ray. Cơ chế chuyển hóa có thể mô phỏng như sơ đồ sau:

Sơ đồ 3.17:



So sánh phổ 1H NMR của chất **13** với chất đầu **8c** ta thấy rõ sự biến mất của tín hiệu ở 1,37ppm của một nhóm *tert*-butyl, thay vào đó là ba tín hiệu của ba nhóm methyl ở 1,29 ppm, 1,51 ppm và 2,40ppm. xuất hiện tín hiệu singlet của 01 proton ở 3,20 ppm của proton no, đặc biệt là sự xuất hiện tín hiệu singlet ở 15,63 ppm của nhóm NH thay vì tín hiệu ở 19,12 ppm của nhóm OH.

Ngoài ra, cấu trúc phân tử hợp chất (*R,S*)-2-(4-chloro-6,8-dimethyl-1*H*-quinolin-2-yliden)-5-*tert*-butyl-3,3,3a-trimethyl-3,3a-dihydropenta-len-1,6(2*H*,6a*H*)-dione (**13**). ở trạng thái đơn tinh thể được xác định bằng phương pháp phân tích X-ray.



Hình 3.5. Cấu trúc phân tử của *(R,S)*-2-(6,8-dimethyl-4-chloro-1*H*-quinolin-2-ylidene)-5-*tert*-butyl-3,3,3*a*-trimethyl-3,3*a*-dihydropentalene-1,6(2*H*,6*aH*)-dione **13**. Độ dài liên kết (Å) của C(2) - C(9) là 1.412 Å, O(1) - C(1) = 1.265, C(1) - C(2) = 1,408, C(9) - C(10) = 1,432 và C(10) - C(11) = 1,37 Å. N(1)...H(1) = 0.88(7), N(1)...O(1) = 2.621(5), H(1)...O(2) = 1.90 Å.

3.5. Kết quả thử hoạt tính độc tế bào

Phương pháp thử khả năng gây độc tế bào *in vitro* được Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ (NCI) xác nhận là phép thử gây độc tế bào chuẩn nhằm sàng lọc, phát hiện các chất có khả năng kìm hãm sự phát triển hoặc diệt tế bào ung thư ở điều kiện *in vitro*.

Các dòng tế bào ung thư ở người được cung cấp từ bộ sưu tập giống chuẩn Hoa Kỳ (American Type Culture Collection – ATCC) gồm: Tế bào ung thư biểu mô KB (*Human epidermic carcinoma*), ung thư gan Hep-G2 (*Hepatocellular carcinoma*), ung thư phổi LU (*Human lung carcinoma*) và ung thư vú MCF-7 (*Human breast carcinoma*).

Thử độc tế bào: 200 μ l dung dịch tế bào ở pha loãng có nồng độ 3×10^4 tế bào/ml được đưa vào các giếng thử (sử dụng môi trường RPMI 1640 cho các dòng tế bào HepG2, MCF7, KB; môi trường DMEM cho LU-1). Tiếp theo, mẫu thí nghiệm được bổ sung vào giếng ở các nồng độ 128 μ g/ml; 32 μ g/ml; 8 μ g/ml; 2

$\mu\text{g/ml}$ và $0,5\mu\text{g/ml}$. Ủ đĩa ở điều kiện: 37°C , 5% CO_2 trong 3 ngày, giếng đối chứng chỉ chứa 200 μl dung dịch tế bào mà không chứa mẫu thử. Bổ sung 50 μl MTT (nồng độ 1mg/ml trong môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh)[35,36]. Ủ ở 37°C , 4 giờ. Loại bỏ môi trường, bổ sung 100 μl DMSO, lắc đều và đọc độ hấp thụ (A) của dung dịch tạo thành trong các giếng ở bước sóng 540 nm trên máy quang phổ TECAN GENIOS.

Kết quả thử hoạt tính sinh học của một số mẫu tropolon tiêu biểu trong khuôn khổ đề tài đã tổng hợp, được mô tả ở bảng 1.

Theo kết quả thử hoạt tính ở bảng 1 ta thấy hợp chất **8h** hầu như không thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với các dòng tế bào nói trên, có thể do có chứa các nhóm tert-butyl có cấu trúc rất lớn. Tuy nhiên, khi chúng ta thay thế các nhóm tert-butyl bằng các nguyên tử clo thì hoạt tính sinh học tăng lên rất mạnh mẽ. Nhìn vào bảng 1, chúng ta thấy rằng toàn bộ các hợp chất **11b**, **11f**, **11h**, **12b**, **12d** đều thể hiện hoạt tính gây độc tế bào rất mạnh đối với cả 04 dòng tế bào nói trên, đặc biệt là 03 dòng tế bào là ung thư biểu mô **KB**, tế bào ung thư gan **Hep-G2** và tế bào ung thư phổi **LU**.

Tốt nhất là hợp chất **11b** ức chế với nồng độ nhỏ hơn Ellipticine với cả ba dòng, cụ thể: Khả năng ức chế của **11b** sự phát triển của tế bào ung thư biểu mô KB (nồng độ IC_{50} = 0,32 $\mu\text{g/ml}$ so với ellipticine là 0,32 $\mu\text{g/ml}$), tế bào ung thư gan Hep-G2 (nồng độ IC_{50} = 0,30 $\mu\text{g/ml}$ so với ellipticine là 0,35 $\mu\text{g/ml}$) và đặc biệt là tế bào ung thư phổi LU (nồng độ IC_{50} = 0,1 $\mu\text{g/ml}$ so với ellipticine là 0,42 $\mu\text{g/ml}$), thậm chí đối với dòng tế bào ung thư vú MCF-7 thì chất **11b** cũng thể hiện khả năng ức chế tuyệt vời (nồng độ IC_{50} = 2,5 $\mu\text{g/ml}$ so với ellipticine là 0,43 $\mu\text{g/ml}$). Đây là trường hợp đặc biệt, rất hiếm gặp các hợp chất đạt được khả năng như vậy.

Hợp chất **11h** cũng thể hiện hoạt tính rất ấn tượng, các nồng độ ức chế cũng sắp xỉ ellipticine, cụ thể: Khả năng ức chế của **11h** sự phát triển của tế bào ung thư biểu mô KB (nồng độ IC_{50} = 0,59 $\mu\text{g/ml}$ so với ellipticine là 0,32 $\mu\text{g/ml}$), tế bào ung thư gan Hep-G2 (nồng độ IC_{50} = 0,59 $\mu\text{g/ml}$ so với ellipticine là 0,35 $\mu\text{g/ml}$), tế bào ung thư phổi LU (nồng độ IC_{50} = 2,57 $\mu\text{g/ml}$ so với ellipticine là 0,42 $\mu\text{g/ml}$), thậm chí đối với dòng tế bào ung thư vú MCF-7 thì chất **11b** cũng thể hiện khả năng ức chế

tuyệt vời (nồng độ IC_{50} = 5,25 μ g/ml so với ellipticine là 0,43 μ g/ml). Đây cũng là kết quả rất tốt và cũng có thể nói đây là một trường hợp đặc biệt, rất hiếm gặp các hợp chất đạt được khả năng như vậy.

Đối với một số mẫu thử 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon **12**, hoạt tính gây độc tế bào có giảm đôi chút so với các mẫu 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetreiclo-1,3-tropolon **11**, tuy nhiên kết quả cũng rất ấn tượng và nổi trội.

Hợp chất **12b** cũng thể hiện hoạt tính rất ấn tượng, các nồng độ ức chế cũng sấp xỉ ellipticine, cụ thể: Khả năng ức chế của **12b** sự phát triển của tế bào ung thư biểu mô KB (nồng độ IC_{50} = 0,54 μ g/ml so với ellipticine là 0,32 μ g/ml), tế bào ung thư gan Hep-G2 (nồng độ IC_{50} = 1,55 μ g/ml so với ellipticine là 3,58 μ g/ml), tế bào ung thư phổi LU (nồng độ IC_{50} = 3,58 μ g/ml so với ellipticine là 0,42 μ g/ml), thậm chí đối với dòng tế bào ung thư vú MCF-7 thì chất **12b** cũng thể hiện khả năng ức chế tuyệt vời (nồng độ IC_{50} = 11,81 μ g/ml so với ellipticine là 0,43 μ g/ml). Đây cũng là kết quả rất tốt và cũng có thể nói đây là một trường hợp đặc biệt, rất hiếm gặp các hợp chất đạt được khả năng như vậy.

Đối với hợp chất **12d**, mặc dù chỉ kiểm tra với 02 dòng tế bào là KB và LU nhưng cho thấy kết quả cũng rất khả quan, cụ thể: Khả năng ức chế của **12d** sự phát triển của tế bào ung thư biểu mô KB (nồng độ IC_{50} < 2,0 μ g/ml so với ellipticine là 0,32 μ g/ml), tế bào ung thư phổi LU (nồng độ IC_{50} < 2,0 μ g/ml so với ellipticine là 0,42 μ g/ml). Chỉ số này cũng được xem là rất tốt đối với một hợp chất hữu cơ.

Như vậy, chúng ta có thể thấy rằng trong số các mẫu thử thì các tropolon **11b**, **11h**, **12b** và **12d** là những chất có triển vọng tuyệt vời cho nghiên cứu các hợp chất chống ung thư mới. Cần phải đầu tư

KẾT LUẬN

Trong thời gian thực hiện đề tài, nhóm nghiên cứu đã đạt được những kết quả tốt theo mục tiêu đề ra, cụ thể:

- Đã tổng hợp được 10 dẫn xuất quinolin từ các aniline tương ứng, trong đó có 04 quinolin mới.

- Đã tổng hợp được 08 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon, trong đó có 04 dẫn xuất mới.

- Đã tổng hợp được 07 dẫn xuất mới của 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon.

- Đã tổng hợp được 07 dẫn xuất mới của 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolon.

- Đã tổng hợp được 08 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon, trong đó có 04 dẫn xuất mới.

- Đã tổng hợp được 05 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon, trong đó có 03 dẫn xuất mới.

- Đã chuyển hoá thành công hệ vòng 7 cạnh tropolon thành hệ vòng pentalene, mở ra một hướng đi mới trong tổng hợp hữu cơ.

- Đã nghiên cứu xác định cấu trúc của các hợp chất thu được bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, NMR, MS và X-ray

- Đã nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên 04 dòng tế bào ung thư ở người là tế bào ung thư biểu mô KB, tế bào ung thư gan Hep-G2, tế bào ung thư phổi LU và tế bào ung thư vú MCF-7 của 06 mẫu tropolon tiêu biểu đã tổng hợp được. Trong 06 mẫu tropolon nghiên cứu đã phát hiện 04 mẫu tropolon có hoạt tính gây độc tế bào rất cao (sấp xỉ Elicipticine), đặc biệt là tác dụng lên các dòng KB, Hep-G2 và LU. Trong đó có mẫu **11b** có hoạt tính gây độc tế bào lên các dòng KB, Hep-G2 và LU cao hơn cả Elicipticine. Từ đó cho thấy, các tropolon là những hợp chất có triển vọng tuyệt vời cho nghiên cứu các hợp chất chống ung thư mới.

KIẾN NGHỊ

Kết quả đề tài thu được nhiều hợp chất mới là dẫn xuất quinolin của tropolon. Đây là những hợp chất có khả năng thể hiện hoạt tính sinh học quý báu. Tuy nhiên, trong phạm vi đề tài này, tác giả chỉ có thể kiểm tra hoạt tính sinh học của một số ít hợp chất đó do nhiều lí do khác nhau. Kính mong Bộ Giáo dục và Đào tạo có thể tạo điều kiện thuận lợi cho nhóm tác giả trong khuôn khổ các đề tài tiếp theo hoặc các chương trình nghiên cứu khác để có thể nghiên cứu sâu hơn về hoạt tính sinh học và đưa ra định hướng ứng dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

A. TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Minh Thảo (2005), *Tổng hợp hữu cơ*, NXB ĐHQG Hà Nội.
2. Nguyễn Minh Thảo (2004), *Hoá học các hợp chất dị vòng*, NXB GD.
3. Nguyễn Đình Triệu, Đoàn Duy Tiên (2000). “Tổng hợp và xác định cấu trúc một số fomazan chứa dị vòng quinolin”. *Tạp chí Hóa học*. № 4, Tr. 35-38.
4. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Đông (2001). “Tổng hợp và chuyển hoá các hợp chất tương tự khancon có chứa vòng indol .X. Tổng hợp và chuyển hoá một số xeton α, β - không no có chứa vòng indol và quinolin”. *Tạp chí Hoá học*. T. 39(2), tr.50-54
5. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Tạ Văn Thạo (2005). “Tổng hợp và chuyển hoá các hợp chất tương tự khancon có chứa vòng indol. XVI. Tổng hợp một số xeton - α, β - không no đi từ dẫn xuất của quinolon-2”. *Tạp chí hoá học*, 2005, T.43, (4), tr.424- 427
6. Nguyễn Minh Thảo, Trần Anh Tuấn (2006), “Tổng hợp và chuyển hóa 3-axetyl-4-hidroxi-N-phenyl-quinolin-2-on”. *Tạp chí Khoa học ĐHQG Hà nội – KHTN và CN*, Tập XXII,(3A-PT), tr.169-173.
7. Trần Quốc Sơn (2010), *Cơ sở hóa học dị vòng*, NXB ĐHSP.
8. Đỗ Đình Rãng (chủ biên), Đặng Đình Bạch, Lê Thị Anh Đào, Nguyễn Mạnh Hà, Nguyễn Thị Thanh Phong (2005), *Hóa học hữu cơ 3*, NXB GD.
9. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Đông (2001). “Tổng hợp và chuyển hoá các hợp chất tương tự khancon có chứa vòng indol .X. Tổng hợp và chuyển hoá một số xeton α, β - không no có chứa vòng indol và quinolin”. *Tạp chí Hoá học*, T. 39,(2), tr.50-54.
10. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Tạ Văn Thạo (2005). “Tổng hợp và chuyển hoá các hợp chất tương tự khancon có chứa vòng indol. XVI. Tổng hợp một số xeton - α, β - không no đi từ dẫn xuất của quinolon-2”. *Tạp chí hoá học*, T.43(4), tr.424- 427
11. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Nguyễn Thị Phương Nhung, Nguyễn Thị Sen, Đào Thị Thảo(2006), “Nghiên cứu tổng hợp một số xeton α, β -không no đi từ dẫn xuất của hidroquinon và resoxinol”, *Tạp chí Hóa học*, T.44, (4), tr.440-444
12. Nguyễn Minh Thảo, Trần Anh Tuấn (2006), “Tổng hợp và chuyển hóa 3-axetyl-4-hidroxi-N-phenyl-quinolin-2-on”. *Tạp chí Khoa học ĐHQG Hà nội – KHTN và CN*, Tập XXII, (3A-PT), tr.169-173 (2006).

B. TIẾNG NƯỚC NGOÀI

13. Max Fogiel (2001), *Research and Education Association*, The organic chemistry problem solver 1.
14. Tomita K., Hoshino Y., Nakakita Y., Umezawa S., Miyaki T., Oki T., Kawaguchi H. J. (1989), "BMY-28438 (3,7-dihydroxytropolone), a new antitumor antibiotic active against B16 melanoma. II. Taxonomy of producing organism", *Antibiot*, Vol. 42. P. 317–321
15. Evans D. A., Hart D. J., Koelsch. P. M. (1978), "A new approach to the synthesis of tropolones: syntheses of colchicine and β -dolabrin", *J. Am. Chem. Soc.* P. 4593-4594.
16. Nishishiro M, Kurihara T, Wakabayashi H, Sakagami H (2009), "Effect of tropolone, azulene and azulenequinone derivatives on prostaglandin E2 production by activated macrophage-like cells", *Anticancer Res.* Jan, 29(1):379-83.
17. Ozdemir O, Calisaneller T, Sonmez E, Kiyici H, Caner H, Altinors N (2010), "Topical use of colchicine to prevent spinal epidural fibrosis in rats", *World J Gastroenterol.* Jun 21;16(23):2889-94.
18. M. Mizanur Rahman, Yoshihiro Mantano and Hitomi Suzuki (1999). "Reactions of triphenylbismuthonium 2-oxoalkylides with 1,2-dicarbonyl compounds", *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*(1), 1533–1541.
19. Nomiya K, Yoshizawa A, Tsukagoshi K, Kasuga NC, Hirakawa S, Watanabe J. (2004), "Synthesis and structural characterization of silver(I), aluminium(III) and cobalt(II) complexes with 4-isopropyltropolone (hinokitiol) showing noteworthy biological activities. Action of silver(I)-oxygen bonding complexes on the antimicrobial activities", *J Inorg Biochem.* Jan;98(1):46-60.
20. Maria Koufaki, Elissavet Theodorou, Xanthippi Alexi, Faidra Nikoloudaki and Michael N. Alexis (2010), "Synthesis of tropolone derivatives and evaluation of their in vitro neuroprotective activity", *European Journal of Medicinal Chemistry.* V. 45, (3), March, P. 1107-1112

21. M. Saniewski, A. Saniewska, S. Kanlayanarat, *biological activities of tropolone and hinokitiol: the tools in plant physiology and their practical use*. ISHS Acta Horticulturae 755.
22. Erdtman H., Gripenberg J. (1948), "Antibiotic substances from the heartwood of *Thuja plicata* Donn. II. The constitution of d- thujaplicin", *Acta Chem., Scand.* (2), P. 625-638.
23. Anderson A. B., Sheerard E. C. (1933), "Dehydroperillic Acid, an Acid from Western Red Cedar (*Thuja Plicata* Don)²", *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 55. P. 3813–3819
24. Gripenberg (1948), "Antibiotic substances from the heartwood of *Thuja plicata* Don. III. The constitution of α -thujaplicin", *J. Acta Chem. Scand*, Vol. 2. P. 639–643.
25. Nozoe T. (1951), "Substitution Products of Tropolone and Allied Compounds" *Nature(London)*. Vol. 167. P. 1055–1057
26. Kamei H., Ohbayashi M., Tomita K., Sugawara K., Konishi M. U.S. (1989), 8 pp. CODEN: USXXAM US 4833079 A 19890523 CAN 111193069 AN 1989:593069
27. V. N. Komissarov, Duong Nghia Bang, V. I. Minkin, S. M. Aldoshin, V. V. Tkachev và G.V. Shilov (2003), "Synthesis and structural characterization of novel β -tropolone derivatives". *Mendeleev Communications/ ELSEVIER*, V. 13, p. 219-221.
28. Комиссаров В.Н. (1997), *Новые фото/термо/электрохромные системы и реакции на основе пространственно-затрудненных фенол-хиноидных структур*. Докторской Диссертация – Ростов-на-Дону-1997.
29. Tsburlin-thumin I., Crozet M. P., Barriere J.-C. (2001), "Synthesis and biological evaluation of *O*-alkylated tropolones and related α -ketohydroxy derivatives as ribonucleotide reductase inhibitors". *Eur. J. Med. Chem*, Vol. 36. (6). P. 561-568.
30. Minkin V.I., Komissarov V.N., Sayapin Yu.A. (2006), "Synthesis of β -tropolone and fused heterocycles by acid-catalyzed and photoreactions of *o*-

- quinones with quinolines and benzimidazoles". *Arkivok (Arch. For Org. Chem)*. P. 439-451.
31. V. I. Minkin, S. M. Aldoshin, V. N. Komissarov, I. V. Dorogan, Yu. A. Sayapin, V. V. Tkachev and A. G. Starikov (2006), "New method for the synthesis of β -tropolones: structures of condensation products of o-quinones with 2-methylquinolines and the mechanism of their formation", *Russian Chemical Bulletin*, № 11. 2032-2055
32. Yury A. Sayapin, Duong Nghia Bang, Vitaly N. Komissarov, Igor V. Dorogan, Nadezhda I. Makarova, Inna O. Bondareva, Valery V. Tkachev, Gennady V. Shilov, Sergey M. Aldoshin and Vladimir I. Minkin (2010), "Synthesis, structure, and photoisomerization of derivatives of 2-(2-quinolyl)-1,3-tropolones prepared by the condensation of 2-methylquinolines with 3,4,5,6-tetrachloro-1,2-benzoquinone", *Tetrahedron*, V. 66, (45), 6 Nov, p. 8763-8771. ISSN: 0040-4020.
33. *The chemistry of aniline* - Part 1- WILEY-2007
34. V. I. Minkin, S. M. Aldoshin, V. N. Komissarov, I. V. Dorogan, Yu. A. Sayapin, V. V. Tkachev and A. G. Starikov (2006), "New method for the synthesis of β -tropolones: structures of condensation products of o-quinones with 2-methylquinolines and the mechanism of their formation", *Russian Chemical Bulletin*. № 11. 2032-2055
35. Cherepovich, V. S.; Shahlevich, E. V.; Antonenko, E. V.; Lotkova, E. S.; Romanovskaya, T. V.; Grinev, V. V. *Meditinsky Zh.* (2006), (*Belorussia*), 16, 106.
36. Niks, M.; Otto, M. J. (1990), *Immunol. Meth.* 130, 149.