

TỔNG HỢP 1-METHYL-6,7-DIMETHOXY-5,8-DIHYDROISOQUINOLIN-5,8-DION

Nguyễn Đình Luyện
Trường Đại học Dược Hà Nội

Summary:

1-Methyl-6,7-dimethoxy-5,8-dihydroisoquinolin-5,8-dion (2) was synthesized from homoveratrilamin (3). The structure of the product 2 and the intermediates isoquinolin 6, nitro compounds 7,8,9, amines 10, 11, 12 were elucidated.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

1,6-Dimethyl-7-dimethoxy-5,8-dihydroisoquinolin-5,8-dion (1) là một alkaloid có tác dụng kháng sinh, được chiết từ một loài bọt biển có tên gọi *Reniera sp* [1]. Do có tác dụng kháng sinh nên nó đã được tổng hợp toàn phần [2]. Để tìm kiếm những hợp chất mới có tác dụng tốt hơn, chúng tôi đã nghiên cứu tổng hợp 1-methyl-6,7 dimethoxy-5,8-dihydroisoquinolin-5,8-dion (2) có cấu trúc tương tự như hợp chất 1, chỉ khác ở vị trí 6, nhóm methyl đã được thay thế bằng nhóm methoxy, với hy vọng thu được một kháng sinh tổng hợp mới.

PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP:

Từ homoveratrilamin 3 tạo thành amit 4 với acid acetic, sau đó thực hiện phản ứng đóng vòng Bischler-Napieralski thu được dihydroisoquinolin 5[3,4]. Dehydro hoá 5 với Natribicromat trong acid acetic băng hoặc với muối Fremy thu được isoquinolin 6. Nitro hoá 6 bằng hỗn hợp $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ có điều kiện [2] tạo thành 5,8-dinitro 7 hoặc hỗn hợp 3 hợp chất nitro: 5,8-dinitro 7, 8-nitro 8 và 5-nitroisoquinolin 9 theo tỷ lệ 1:14:5. Để thu được các amin 10,11,12 chúng tôi tiến hành khử hoá các dẫn chất nitroisoquinolin tương ứng bằng khí hydro với xúc tác là palladium trong môi trường metanol khan[2,5]. Oxy hoá các amin thu được bằng tác nhân oxy hoá là muối Fremy(kali-nitrozo-disulfonat $[\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2]$) trong dung dịch đậm KH_2PO_4 [2,5,.6] chúng tôi thu được quinon 2 với hiệu suất tốt. Quinon 2 cũng có thể thu được bằng cách oxy hoá diamin 10 với tác nhân kalibicromat nhưng với hiệu suất thấp[7].

PHẦN THÍ NGHIỆM:

Phổ IR đo trên máy SPEKTROMOM 2000, phổ cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$) đo trên máy JEOL-FX-100. Phổ khối (MS) đo trên máy JEOL-JMS-01-SG-2.

Các hợp chất 4,5 được tổng hợp theo tài liệu tham khảo[3].

Tổng hợp 1-methyl-6,7-dimethoxy-isoquinolin(6):

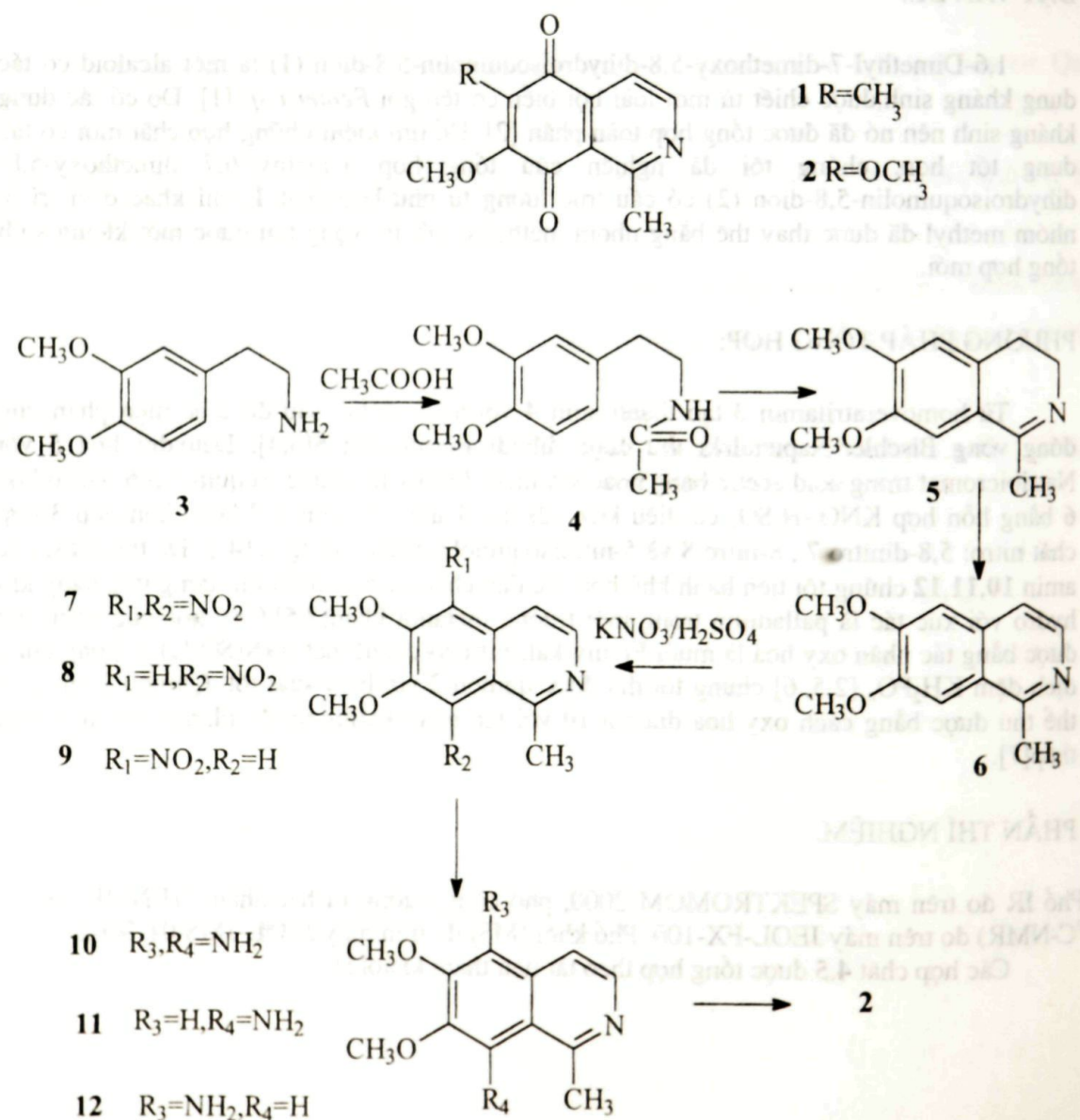
a. Hoà tan 1,34g(5mmol) muối Fremy trong dung dịch natricacbonat 4%, thêm 0,57g(2,4mmol) **5**, khuấy và giữ ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Chiết khối phản ứng với diclormetan, rửa bằng nước và làm khan với MgSO_4 . Cất loại dung môi và kết tinh lại cần thu được trong 150 ml eter. Thu được 0,23g(40%) hợp chất **6** là những tinh thể trắng, độ chảy 95-96°C.

IR (KBr): ν_{max} 1610 cm^{-1} (C=N).

MS (m/z): 203(100), 188(10), 160(28), 145(6), 117(13).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,89(3H, s, C1- CH_3), 4,01 (3H, s, C6- OCH_3), 4,03(3H- s, C7- OCH_3), 7,03(1H, s, C5-H), 7,23(1H, s, C8-H), 7,36(1H, d, C4-H), 8,28(1H, d, $\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4}=5,6$ Hz, C3-H)ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 822,2(C1- CH_3), 55,7 (C6- OCH_3), 55,7(C7- OCH_3), 103,5(C8), 104,9(C5), 118,0(C4), 122,9(C8a), 132,3(C4a), 140,5(C3), 149,5(C1), 152,2(C7), 155,6(C6)ppm.



b. Hồi lưu hỗn hợp 5,0g (16,3mmol) muối peclorat của 5 và 3,0g(10mmol) natribicromat trong 80 ml acid acetic băng trong 24 giờ. Cát loại acid,cặn còn lại hoà tan trong 200ml nước và kiểm hoá với NH_4OH đặc đến pH=10. Chiết bằng CH_2Cl_2 và tinh chế sản phẩm bằng sắc kí cột cho 1,85g(56%) 6. Các hằng số vật lí được xác định theo mục a.

Tổng hợp 1-methyl-6,7-dimethoxy-5,8-dinitroisoquinolin(7):

Hòa tan 1g (4,9mmol)isoquinoline 6 trong 10 ml acid sulfuric đặc,làm lạnh bằng nước đá,sau đó vừa khuấy vừa nhỏ giọt dung dịch của 1,08g(10,7mmol) KNO_3 trong 5 ml acid sulfuric sao cho nhiệt độ không quá 40°C . Khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Đổ khối phản ứng vào nước đá, kiểm hoá bằng NH_4OH 25% và chiết bằng CH_2Cl_2 . Cát loại dung môi và tinh chế sản phẩm thu được bằng cách kết tinh lại trong MeOH. Thu được 0,87g (60%) dinitro 7 là những tinh thể hình kim màu vàng.Độ chảy $143-144^\circ\text{C}$.

IR(KBr): $\nu_{\max}$ 1625 cm^{-1} (CN), 1550 cm^{-1} (NO_2).

MS (m/z): 293(100), 276(51).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 82,94(3H,s,C1- CH_3), 4,09(3H,s,C6- OCH_3), 4,17(3H,s,C7- OCH_3), 7,37(1H,d,C4-H), 8,56(1H,d, $\text{JH}_3-\text{H}_4=6,1\text{Hz}$,C3-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 822,8(C1- CH_3), 62,6 (C6- OCH_3), 63,2(C7- OCH_3), 112,0(C4), 115,1(C8a), 126,1(C4a), 141,7(C8), 143,4(C5), 144,5(C3), 145,1(C7), 147,0(C6), 154,6(C1) ppm.

Tổng hợp 1-methyl-6,7-dimethoxy-5,8-dinitroisoquinolin (7), 1-methyl- 6,7 - dimethoxy-8-nitroisoquinolin (8) và 1-methyl-6,7-dimethoxy -5-nitro- isoquinolin (9):

Hòa tan 1g (4,9mmol)isoquinoline 6 trong 10 ml acid sulfuric đặc,làm lạnh bằng nước đá,sau đó vừa khuấy vừa nhỏ giọt dung dịch của 0,5g(4,9mmol) KNO_3 trong 5 ml acid sulfuric sao cho nhiệt độ không quá 40°C . Khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Đổ khối phản ứng vào nước đá, kiểm hoá bằng NH_4OH 25% và chiết bằng CH_2Cl_2 . Cát loại dung môi tinh chế và phân lập sản phẩm thu được bằng sắc kí lớp mỏng. Thu được 0,04g (2,7%) dinitro7 ở $R_f=0,9$.

0,56g(45,8%) 8 ở $R_f=0,6$,là tinh thể hình kim vàng, độ chảy: $182-184^\circ\text{C}$.

IR(KBr): $\nu_{\max}$ 1602 cm^{-1} (CN), 1508 cm^{-1} (NO_2).

MS (m/z): 248(100), 231(59), 187(18), 172(10), 144(9).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 82,77(3H,s,C1- CH_3), 4,00(3H,s,C6- OCH_3), 4,05(3H, s,C7- OCH_3), 7,18(1H,s,C5-H) 7,42(1H,d,C4-H), 8,36(1H,d, $\text{JH}_3-\text{H}_4=5,6\text{Hz}$,C3-H) ppm.

Và 0,2g (16,3%) 9 ở $R_f=0,4$ là tinh thể hình kim vàng sáng, độ chảy: $170-173^\circ\text{C}$.

IR(KBr): $\nu_{\max}$ 1620 cm^{-1} (CN), 1520 cm^{-1} (NO_2).

MS (m/z): 248(100), 187(10), 172(16), 144(6).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 82,94(3H,s,C1- CH_3), 4,08(6H,s,C6- OCH_3 +C7- OCH_3), 7,29(1H,d,C4-H), 7,47(1H,s,C8-H), 8,39(1H,d, $\text{JH}_3-\text{H}_4=5,8\text{Hz}$,C3-H) ppm.

Tổng hợp 5,8-diamino- 1-methyl-6,7-dimethoxyisoquinolin(10), 8-amino-1-methyl- 6,7 -dimethoxyisoquinolin(11) và 5-amino-1-methyl -6,7-dimethoxy- isoquinolin(12):

Khử hoá các dẫn chất nitro 7,8,9 bằng khí hydro trong môi trường metanol khan với xúc tác palladium. Phản ứng tiến hành ở nhiệt độ phòng,và kết thúc khi lượng khí hydro tiêu thụ đủ tính theo lí thuyết.

Từ 0,2g(0,7mmol) dinitro **7** thu được 0,15g(99%) diamino **10** là tinh thể vàng sáng, độ chảy 127-129°C.

IR(KBr): $\nu_{\max}$ 3250 cm^{-1} (NH₂), 1602 cm^{-1} (C=N).

MS (m/z): 233(89), 218(61), 190(45), 175(100), 160(3), 158(5).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,15(3H, s, C7-OCH₃), 3,90(3H, s, C6-OCH₃), 3,95(3H, s, C7-OCH₃), 4,30(4H, s, C5-NH₂+C8-NH₂) 7,33(1H, d, C4-H), 8,15(1H, d, JH₃-H₄=5,6Hz, C3-H) ppm.

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 828,4(C1-CH₃), 60,1 (C7-OCH₃), 60,3(C6-OCH₃), 113,0(C4), 117,3(C8a), 125,3(C4a), 125,5(C8), 130,6(C5), 139,2(C7), 139,5(C3), 141,5(C6), 156,9(C1) ppm.

Từ 1,0g(4mmol) **8** thu được 0,87g(99%) 8-amino **11** là tinh thể vàng, độ chảy 148-150°C.

IR(KBr): $\nu_{\max}$ 3270, 3110 cm^{-1} (NH₂), 1595 cm^{-1} (C=N).

MS (m/z): 218(71), 203(100), 188(6), 175(12), 160(21), 132(18), 109(7), 77(9), 63(9), 51(8), 39(7).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,12(3H, s, C1-CH₃), 3,87(3H, s, C6-OCH₃), 3,95(3H, s, C7-OCH₃), 4,77(2H, s, C8-NH₂), 6,53(1H, s, C5-H), 7,22(1H, d, JH₃-H₄=5,6Hz, C4-H), 8,62 (1H, d, C3-H), ppm.

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 827,7(C1-CH₃), 55,3 (C6-OCH₃), 59,7(C7-OCH₃), 96,3(C5), 115,6(C8a), 118,7(C4), 134,1(C4a), 135,6(C7), 138,1(C8), 140,4(C3), 154,7(C6), 155,6(C1) ppm.

Từ 0,2g(0,8mmol) **9** thu được 0,16g(96%) 5-amino **12** là tinh thể vàng sáng, độ chảy 147-149°C.

IR(KBr): $\nu_{\max}$ 3270 cm^{-1} (NH₂), 1610 cm^{-1} (C=N).

MS (m/z): 218(100), 204(14), 203(98), 175(23), 160(31), 157(6), 145(7), 132(22), 131(8), 109(9), 104(9), 89(4), 77(6), 63(6), 62(2), 52(4), 42(2), 39(3).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,88(3H, s, C1-CH₃), 3,94(3H, s, C6-OCH₃), 4,01(3H, s, C7-OCH₃), 4,36 (2H, s, C5-NH₂), 6,83 (1H, s, C8-H), 7,36 (1H, d, C4-H), 8,25 (1H, d, 3JH₃-H₄=6,1Hz, C3-H) ppm.

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 822,8(C1-CH₃), 55,5 (C7-OCH₃), 60,1(C6-OCH₃), 95,0(C8), 112,8(C4), 122,9(C4a), 125,0(C8a), 134,6(C5), 136,2(C6), 139,1(C3), 152,8(C7), 156,6(C1) ppm.

Tổng hợp 1-methyl-6,7-dimethoxy-5,8-dihydroisoquinolin-5,8-dion(2):

Hoà tan 0,1g(0,43mmol) **10** trong 5ml axeton, khuấy và nhỏ vào đó dung dịch của 0,34g(1,29mmol) muối Fremy trong 15,4ml dung dịch đậm KH₂PO₄ 1/15mol. Giữ phản ứng ở nhiệt độ phòng 30 phút. Acid hoá khối phản ứng (pH=2), sau đó kiểm tra về pH=8 và chiết bằng CH₂Cl₂. cất loại dung môi và tinh chế bằng sắc kí lớp mỏng(hệ dung môi: CHCl₃/MeOH=9/1). Thu được 0,087g(87%) **2** là chất kết tinh màu vàng. Độ chảy 126-129°C.

IR(KBr): $\nu_{\max}$ 1640 cm^{-1} (quinon C=O), 1580 cm^{-1} (C=N).

MS (m/z): 233(100), 218(53), 188(56), 172(9), 162(18), 145(5), 119(33), 104(7), 91(11), 78(20), 64(12), 50(6).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,98(3H, s, C1-CH₃), 4,10(3H, s, C6-OCH₃), 4,16(3H, s, C7-OCH₃), 7,80(1H, d, C4-H), 8,86(1H, d, JH₃-H₄=5,1Hz, C3-H) ppm.

¹³C-NMR(CDCl₃): δ 825,6(C1-CH₃), 61,3 (C6-OCH₃), 61,5(C7-OCH₃), 117,1(C4), 121,9(C8a), 137,9(C4a), 146,0(C7), 148,5(C6), 153,7(C3), 160,2(C1), 181,2(C5), 182,4(C8) ppm.

Tương tự, từ 0,9g(4mmol) **11** và 3,3g muối Fremy trong 140ml dung dịch đậm, thu được 0,77g(80%) **2**. Từ 0,1 g(0,45mmol) **12** và 0,37g muối Fremy trong 16ml dung dịch đậm, thu được 0,06g(67%) **2**.

KẾT LUẬN:

Từ homoveratrilamin (**3**) chúng tôi đã tổng hợp toàn phần alkaloid **2**. Cấu trúc phân tử của các hợp chất trung gian và sản phẩm cuối cùng đã được xác định nhờ các phổ IR, MS, $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Frineke J.M., Faulkner D.J.: J.Am.Chem.Soc. *104*, 265 (1982)
2. Kubo A., Nakahara S., Inaba K. and Kitahara Y.: Chem.Pharm.Bull. *34*(10), 4056 (1986)
3. Spath E. und Polgar N.: Monatsh. Chem. *51*, 190(1929)
4. Viel C.: Ann.Chim. *8*, 515 (1963)
5. Kubo A., Nakahara S., Inaba K. and Kitahara Y.: Chem.Pharm.Bull. *33*(6), 2582(1985)
6. Teuber H.J. und Hasselbach M.: Chem.Ber. *92*, 674(1959)
7. Joseph P.K. and Joulle M.M.: J.Med.Chem. *7*, 801(1964)