

SƠ BỘ NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP DẪN XUẤT DIMER PHENYL BUTENOID

Trương Ngọc Tuyền*, Nguyễn Thị Thu Thương*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Từ những nguyên liệu rẻ tiền và các phản ứng thông dụng tiến hành tổng hợp dimer phenylbutenoid-một chất được chiết từ các cây họ gừng mà gần đây đã được thử nghiệm trên tế bào ung thư và có tác dụng độc với tế bào.

Phương pháp nghiên cứu: cho đến nay chưa có tài liệu nào về tổng hợp các dẫn chất này, dựa trên các phản ứng phổ biến và dễ thực hiện như Wittig, Diels-Ander, benzyl hóa..., chúng tôi đã thiết kế một quy trình tổng hợp gồm 2 bước tổng hợp nguyên liệu đầu và 6 bước để tổng hợp dẫn xuất trung gian đầu tiên của dimer phenylbutenoid. Sản phẩm tổng hợp được xác định cấu trúc bằng các phương pháp vật lý hiện đại như quang phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phổ khối.

Kết quả: Đã tổng hợp được dẫn xuất đầu tiên của dimer phenylbutenoid và đã được xác định độ tinh khiết và chứng minh cấu trúc bằng các phương pháp vật lý hiện đại.

Kết luận: Từ kết quả trên, có thể ứng dụng quy trình này để tiếp tục điều chế các dẫn xuất của dimer phenylbutenoid.

Từ khóa: Họ gừng, ung thư, dimer phenylbutenoid, Diels-Ander, Wittig

ABSTRACT

STUDY OF PREPARATION OF PHENYL BUTENOID DIMER

Truong Ngoc Tuyen, Nguyen Thi Thu Thuong

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 100 – 104

Objectives: based on simple starting materials and well-known reaction, we design and synthesis a derivative of phenylbutenoid dimer- a compound has potential in cancer treatment.

Method: until now, there has been any research about synthesis of derivatives of phenylbutenoid dimer, in order to get phenylbutenoid dimer we design a scheme consisting of 8 steps (including 2 steps for preparing starting materials). Product were determined the purity and structure by modern physical methods such as infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectrophotometry.

Result: as a result, from the scheme was designed, we synthesized the first derivative of phenylbutenoid dimer through 8 steps.

Conclusion: from the result, we can apply the scheme to prepare derivatives of phenylbutenoid dimer.

Keywords: Zingiberaceae, cancer, phenylbutenoid dimer, Diels-Ander, Wittig

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Cùng với tỉ lệ bệnh tăng cao, sự xuất hiện của tình trạng kháng thuốc đang làm cho ung thư ngày càng trở nên nguy hiểm. Do vậy, việc

tìm và phát triển những hợp chất có tác dụng trong điều trị là một nhu cầu cấp bách, hết sức cần thiết và quan trọng.

Gần đây, các nhà khoa học đã chứng minh rằng các dimer phenylbutenoid được tìm thấy trong các cây họ Gừng có khả năng gây độc tế

* * Khoa Dược - Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

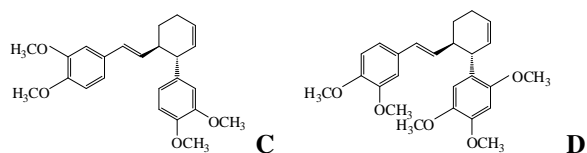
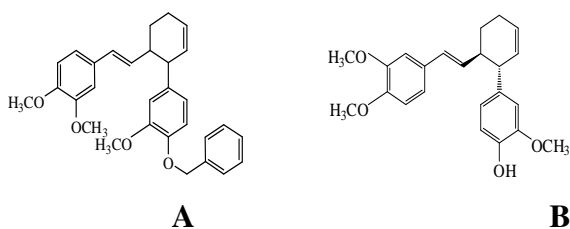
Địa chỉ liên lạc: TS. Trương Ngọc Tuyền

ĐT: 0903330604

Email: truongtuyen2001@yahoo.com

bào⁽⁵⁾, mở ra một hướng nghiên cứu mới với hi vọng tìm ra thuốc kháng ung thư. Đã có nhiều nghiên cứu về các dimer phenylbutenoid nhưng chủ yếu là phương pháp chiết tách và thử tác dụng dược lý mà chưa đi sâu vào phương pháp tổng hợp hoá học, mặc dù hàm lượng của các dimer phenylbutenoid trong tự nhiên rất thấp và qui trình chiết tách, tinh chế rất phức tạp⁽¹⁾.

Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm tìm ra một phương pháp tổng hợp các dẫn xuất dimer phenylbutenoid để có thể cung cấp một lượng mẫu lớn và phong phú hơn cho nghiên cứu.



Hình 1: Cấu tạo hóa học của một số dimer phenylbutenoid^(1,2,10)

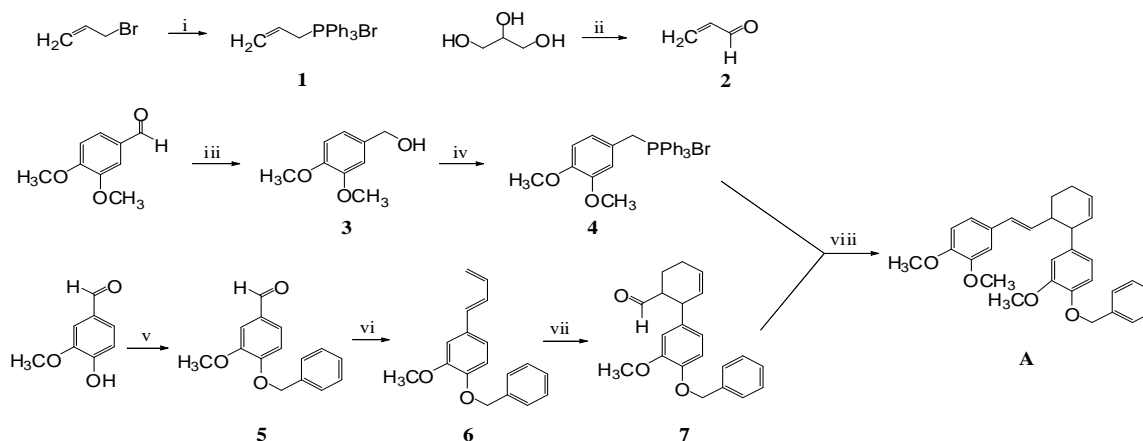
ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm tổng hợp dẫn xuất dimer phenylbutenoid từ các hợp chất hoá học đơn giản dựa trên những phản ứng thông dụng.

Phương pháp tổng hợp hóa học⁽⁵⁾

Hóa chất sử dụng là những chất đơn giản và rẻ tiền như: 3,4-dimethoxybenzaldehyd, 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (vanilin), benzyl bromid, triphenylphosphin, allyl bromid, glycerol, Phản ứng được chọn là những phản ứng phổ biến, hiệu suất cao và có thể tiến hành trong điều kiện phòng thí nghiệm ở Việt Nam như: phản ứng bảo vệ nhóm -OH bằng gốc benzyl, phản ứng Wittig, Diels-Ander, ...

Qui trình tổng hợp được thiết kế cụ thể như sau:



Điều kiện: (i): PPh_3 , toluen, 0-25 °C; (ii): KHSO_4 , K_2SO_4 , 190-200 °C; (iii): NaBH_4 , MeOH, 0-25 °C; (iv): $\text{Ph}_3\text{P.HBr}$, 100 °C; (v): Benzyl bromid, K_2CO_3 , DMF, 100 °C; (vi): A, $n\text{-BuLi}$, Et₂O, 0-25 °C; (vii): B, 100 °C; (viii): $n\text{-BuLi}$, Et₂O, 0-25 °C.

Hình 2: Sơ đồ tổng hợp dẫn chất dimer phenylbutenoid

Phương pháp thực hiện

Giai đoạn 1: điều chế 3,4-dimethoxybenzyl alcol bằng phản ứng khử hóa 3,4-dimethoxybenzaldehyd với natri borohydrid để

làm nguyên liệu cho phản ứng tổng hợp muối triphenylphosphonium.

Giai đoạn 2: sau khi bảo vệ nhóm -OH bằng gốc benzyl, tiếp tục gắn thêm vòng hexen vào

phân tử vanilin bằng phản ứng Wittig và Diels-Alder để tạo hợp chất cyclohex-3-encarbaldehyd.

Giai đoạn 3: thực hiện phản ứng Wittig giữa muối triphenylphosphonium và hợp chất cyclohex-3-encarbaldehyd để điều chế dẫn xuất dimer phenylbutenoid.

Trong thực nghiệm:

- Theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng (SKLM). Sơ bộ tối ưu hóa đối với các phản ứng có hiệu suất thấp.
- Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột (SKC) và kết tinh lại.
- Kiểm tra độ tinh khiết của sản phẩm bằng nhiệt độ nóng chảy, sắc ký lớp mỏng
- Xác định cấu trúc bằng phổ IR, ¹H-NMR và MS.

KẾT QUẢ

Tổng hợp allyltriphenylphosphonium bromid (1)

Thêm allyl bromid vào bình cầu chứa triphenylphosphin trong toluen khan ở 0°C. Khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ thường. Lọc lấy tủa, sấy ở 60°C. Sản phẩm là chất rắn kết tinh vô định hình, màu trắng (H = 92,7%). Nhiệt độ nóng chảy: 223°C. Phổ IR (ν , cm⁻¹, KBr): 1486 (ν_{C-H}); 788, 759 ($\delta_{C-H(aryl)}$); 3047 ($\nu_{C-H(aryl)}$); 719, 694 (δ_{5C-H} kế cận).

Tổng hợp acrolein⁽⁷⁾ (2)

Cho nửa lượng glycerol, kali hydrosulfat, kali sulfat vào bình cầu 2 cổ. Một cổ của bình cầu gắn với cột Vigreux có gắn nhiệt kế. Nhánh còn lại của cột Vigreux gắn với sinh hàn thẳng nối với erlen húng qua sừng bò. Đun cách đầu ở 200 °C. Khi hỗn hợp phản ứng bắt đầu chảy lỏng, tiếp tục thêm từng giọt glycerol cho đến hết. Húng sản phẩm cho đến khi nhiệt kế chỉ 100 °C thì ngừng. Dùng cột Vigreux chưng cất sản phẩm thô. Húng sản phẩm ở phân đoạn 51±1 °C.

Sản phẩm là chất lỏng trong suốt, không màu, có mùi khó chịu, kích ứng mạnh mắt, mũi, gây rát da. Hiệu suất: 25,44%. Nhiệt độ sôi: 52 °C. NMR (DMSO-500MHz) δ : 9,54 (1H, d, J=7,5Hz, -CHO); 6,59-6,57 (1H, m, =CH-); 6,47-6,43 (1H, m, =CH₂); 6,35-6,28 (1H, m, =CH₂).

Tổng hợp 3,4-dimethoxybenzyl alcol (3)

Thêm natri borohydrid vào bình cầu chứa dung dịch 3,4-dimethoxybenzaldehyd trong methanol ở 0 °C. Khuấy ở nhiệt độ thường trong 60 phút. Trung hoà bằng acid hydroclorid 10% ở 0 °C. Cô quay loại dung môi, chiết lại bằng dicloromethan. Cô quay thu hồi dung môi, tiến hành SKC với hệ dung môi hexan:aceton (10:1). Sản phẩm thu được có dạng dầu sánh, màu vàng nhạt, không mùi. Hiệu suất: 91,1%. ¹H-NMR (DMSO-500MHz) δ : 6,93 (1H, d, J = 1Hz, H₂-Ar); 6,90-6,88 (1H, m, H₆-Ar); 6,84 (1H, d, J=8Hz, H₅-Ar); 4,61 (2H, s, -CH₂-); 3,89 (3H, s, -OCH₃); 3,87 (3H, s, -OCH₃); 1,66 (1H, s, -OH). ESI-MS m/z: 151,00 [M-OH]⁺.

Tổng hợp [(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]triphenylphosphonium bromid (4)

Cho 3,4-dimethoxybenzyl alcol (3) vào hỗn dịch triphenylphosphin hydrobromid trong acetonitril khan, đun hồi lưu ở 85 °C trong 3 giờ. Cô quay tới cạn, kết tinh lại trong hỗn hợp tetrahydrofuran và diethyl ether. Sản phẩm là chất rắn kết tinh không màu, toí xốp. Hiệu suất: 95,5%. Nhiệt độ nóng chảy: 235 °C. Phổ IR (ν cm⁻¹, KBr): 1255 ($\nu_{C-O(aryl)}$); 1226 ($\nu_{C-O(alkyl)}$); 746 (δ_{5C-H} kế cận); 867 (δ_{2C-H} kế cận). ESI-MS m/z: 413,196 [M-Br]⁺.

Tổng hợp 4-benzyloxy-3-methoxybenzaldehyd⁽⁹⁾(5)

Cho benzyl bromid vào bình cầu chứa dung dịch 4-hydroxy-3-methoxy benzaldehyd trong DMF, khuấy đều. Thêm kali carbonat vào hỗn hợp phản ứng. Đun hồi lưu ở 100 °C

trong 3 giờ. Gạn lấy dịch, thêm nước cất để sản phẩm kết tinh. Lọc lấy tủa, sấy ở khoảng 40-50 °C. Sản phẩm là chất kết tinh màu trắng, không mùi. Hiệu suất: 98%. Nhiệt độ nóng chảy = 62 °C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 3012 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1676 ($\nu_{\text{Aryl-CHO}}$); 1261, 1031 ($\delta_{\text{C-O}}$); 813 ($\delta_{2\text{C-H}}$ kế cận). ESI-MS m/z : 265,08 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Tổng hợp 1-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)but-1,3-dien (6)

Thêm *n*-BuLi vào bình cầu chứa allyl triphenylphosphonium bromid (1) trong diethyl ether khan ở 0°C. Khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Thêm dung dịch 4-benzyloxy-3-methoxy benzaldehyd trong diethyl ether khan vào bình phản ứng ở 0°C. Sau phản ứng, trung hoà bằng dung dịch amoni clorid bão hoà (ở 0°C) đến pH trung tính. Chiết lấy lớp dung môi hữu cơ, làm khan bằng natri sulfat. Cô quay loại dung môi. SKC với hệ dung môi hexan:aceton (30:1). Sản phẩm là chất lỏng dạng dầu, sệt, không màu, có mùi khó chịu. Hiệu suất: 57%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-500MHz) δ : 7,44-7,42 (2H, m, $\text{H}_{2',6'}$); 7,39-7,36 (2H, m, $\text{H}_{3',5'}$); 7,33-7,30 (1H, m, $\text{H}_{4'}$); 7,02 (1H, d, $\text{H}_{5'}$); 6,9 (1H, d, H_2); 6,87-6,86 (1H, m, H_6); 6,86-6,83 (1H, m, H_1); 6,38 (1H, d, H_2); 6,19-6,15 (1H, m, H_3); 5,40-5,36 (1H, m, H_{4a}); 5,24 (1H, m, H_{4b}); 5,07 (2H, s, $-\text{CH}_2-$); 3,81 (3H, s, $-\text{OCH}_3$).

Tổng hợp 2-[(4-benzyloxy)-3-methoxyphenyl]cyclohex-3-en carbaldehyd^(3,6) (7)

Cho vào bình cầu 1-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)but-1,3-dien (6), acrolein (2). Khuấy và đun hồi lưu ở 100°C trong 8 giờ. Tiến hành SKC với hệ dung môi hexan: aceton (30:1). Sản phẩm là chất lỏng dạng dầu trong suốt ở nhiệt độ thường, kết tinh khi để lạnh, có màu nhạt, mùi khó chịu. Hiệu suất: 42,3%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-500MHz) δ : 9,62 (1H, s, $-\text{CHO}$); 7,44-7,42 (2H, m, $\text{H}_{2',6'}$); 7,39-7,36 (2H, m, $\text{H}_{3',5'}$); 7,33-7,32 (1H, m, $\text{H}_{4'}$); 6,96-6,94 (1H, m, $\text{H}_{5'-\text{Ar}}$); 6,83 (1H, m, H_2-Ar); 6,71-6,69 (1H, m, H_6-Ar) 5,83-5,82

(1H, m, H_4); 5,61-5,58 (1H, m, H_3); 5,03 (2H, s, $-\text{CH}_2-$); 3,75 3H, s, $-\text{OCH}_3$); 3,73-3,70 (1H, m, H_2); 2,59-2,58 (1H, m, H_1); 2,13-2,07 (2H, m, H_{5a} , H_{6a}); 1,81-1,78 (1H, m, H_{5b}); 1,70-1,67 (1H, m, H_{6b}). ESI-MS m/z : 345,17 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Tổng hợp (\pm)-*trans*-3-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-4-[(*E*)-3,4-dimethoxystyryl] cyclohex-1-en (A)

Cho *n*-BuLi vào bình cầu chứa [(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]triphenyl phosphonium bromid (4) trong diethyl ether khan ở 0°C. Khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm dung dịch 2-[(4-benzyloxy)-3-methoxyphenyl]cyclohex-3-encarbaldehyd (7) trong diethyl ether khan vào bình phản ứng ở 0°C. Sau phản ứng, trung hoà bằng dung dịch amoni clorid bão hoà (ở 0°C) đến pH trung tính. Chiết lấy lớp dung môi hữu cơ, làm khan bằng natri sulfat. Cô quay loại dung môi. Tiến hành SKC với hệ dung môi hexan:aceton (30:1). Sản phẩm là chất rắn kết tinh màu trắng, có mùi nhẹ. Hiệu suất: 41,3%. Nhiệt độ nóng chảy: 119°C. Phổ IR (ν , cm^{-1} , KBr): 2835 ($\delta_{\text{C-O}}$ (methyl)); 91257, 1244, 1080 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1309, 966 ($\delta_{\text{C=C}}$); 748 ($\delta_{\text{C-H}}$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-500MHz): 7,43-7,26 (5H, m, Ar-benzylyl); 6,80-6,65 (6H, m, 2 vòng Ar); 6,09 (1H, d, $\text{H}_{2'}$); 6,03-5,98 (1H, m, H_2); 5,89-5,86 (1H, m, $\text{H}_{1'}$); 5,68-5,65 (1H, m, H_1); 5,1 (2H, s, $-\text{CH}_2-$); 3,86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 3,85 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 3,82 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 3,18-3,15 (1H, m, H_3); 2,38-2,32 (1H, m, H_4); 2,20 (2H, m, H_{5a} , H_{6a}); 1,93-1,90 (1H, m, H_{6b}); 1,7-1,64 (1H, m, H_{5b}). ESI-MS m/z : 479,20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sơ bộ khảo sát được một số phản ứng đơn giản trong qui trình, điều chế được các sản phẩm trung gian tinh khiết, xây dựng được cơ sở dữ liệu về nhiệt độ nóng chảy, phổ IR, phổ $^1\text{H-NMR}$, phổ MS của sản phẩm tổng hợp được.

Thực hiện sơ đồ trên, chúng tôi đã tổng hợp thành công (\pm)-*trans*-3-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-4-[(*E*)-3,4-dimethoxystyryl] cyclohex-1-en (A) với hiệu suất toàn qui trình

là 20,53%. Từ diphenylbutenoid này, chúng ta đang tiếp tục thực hiện phản ứng thủy phân để điều chế (\pm)-*trans*-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-[(*E*)-3,4-dimethoxystyryl]cyclohex-1-en (**B**) là một diphenylbutenoid trong tự nhiên có tác dụng gây độc tế bào rất tốt và đồng thời có thể tạo thêm một số ether trên nhóm -OH phenol này để tạo ra các dẫn xuất khác của diphenylbutenoid làm nguyên liệu cho các nghiên cứu tiếp theo như thử hoạt tính độc tế bào⁽⁵⁾ và các hoạt tính sinh học khác như giảm đau, kháng viêm^(4,8,11).

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. Aig E. R.; Lawn F; Coffey J. W. Lovey A. J. and Rosenberger M (1988), "Phenyl substituted-2,4,6,8-nonatetraenoic", United State Patent, 4780251.
 2. Akiko Jitoe, Toshiya Masuda, Nobuji Nakatani (1993), "Phenylbutenoid dimers from the Rhizomas of Zingiber cassumunar", *Phytochemistry*, 32(2), 357-363.
 3. George Wittig and U. Schoellkopf (1973), "Methylenecyclohexane" *Organic Synthesis Coll.*, Vol. 5, 751-754.
 4. Han Ah-Reum, Kim Moon-Sun, Jeong Yeon Hee, Lee Sang Kook, Seo Eun-Kyoung (2005), "Cyclooxygenase-2 Inhibitory Phenylbutenoids from the Rhizomes of Zingiber cassumunar", *Chem. Pharm. Bull.*, 53(11), 1466-1468.
 5. Han Ah-Reum, Min Hye-Young, Tri Windono, Jeohn Gwang-Ho, Jang Dae Sik, Lee Sang Kook, Seo Eun-Kyoung (2004), "A new cytotoxic phenylbutenoid dimer from the Rhizomes of Zingiber cassumunar", *Planta Med*, 70, 1095-1097.
 6. Holmes H. L. (1948), The Diels-Alder reaction ethylenic and acetylenic dienophiles, *Organic reaction*, Vol 4, 60-173.
 7. Homer Adkins and W. H. Hartung (1941), "Acrolein" *Organic Syntheses Coll.*, Vol. 1, 15-18.
 8. Rattima Jeenapongsa, Krongtong Yoovathaworn, Kittima M.Sriwatanakul, Ubonwan Pongprayoon, Kampon Sriwatanakul (2003), "Anti-inflammatory activity of (*E*)-1-(3,4-dimethoxyphenyl) butadiene from Zingiber cassumunar Roxb", *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 143-148.
 9. Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (1991), Protection for Phenols and Catechols, **Theodora W. Greene**. Protective Groups in organic synthesis. Second edition, 156-158, John Wiley & Sons, Inc., New York.
 10. Toshiya Masuda, Tadao Andoh, Yoshio Takeda (1999), "Phenylbutenoids from the rhizomes of *Alpinia flabellata*", *Phytochemistry*, 50, 163-166.
 11. Yukihiko Ozaki, Nobuo Kawahara, Masatoshi Harada (1991), "Anti-inflammatory effect of Zingiber cassumunar Roxb. and Its active principles", *Chem. Pharm. Bull.* 39(9), 2353-2356.
-

