

# Nghiên cứu tổng hợp một số peracetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl thiosemicarbazon của 4-formylsydnone thể

Phan Mạnh Tường

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên; Khoa Hoá

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ; Mã số: 60 44 27

Người hướng dẫn: PGS.TS. Nguyễn Đình Thành

Năm bảo vệ: 2011

**Abstract.** Trình bày tổng quan về: sydnone, glucozyl isothiocyanat, thiosemicarbazid, thiosemicarbazon, sử dụng lò vi sóng trong hóa học cacbohydrate. Tiến hành thực nghiệm: tổng hợp các chất 3-arylsydnone, tổng hợp các 3-aryl-4-formylsydnone, tổng hợp tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl, tổng hợp tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl isothiocyanat, tổng hợp tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl thiosemicarbazid, tổng hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone. Tìm hiểu kết quả thực nghiệm: tổng hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone, tổng hợp tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl isothiocyanat, ...

**Keywords.** Hóa hữu cơ; Hợp chất hữu cơ; Tổng hợp thiosemicarbazon

## Content:

Giới thiệu phương pháp tổng hợp sydnone và đã tổng hợp được sydnone, Sydnone là hợp chất được nghiên cứu rộng rãi nhất thuộc một nhóm các hợp chất dị vòng được gọi là mesoionic. Đặc biệt N-phenyl sydnone nhận được sự phân tích kỹ lưỡng nhất. Nhiều sydnone được tách ra ở dạng chất rắn tinh thể và thường được tinh chế bằng kết tinh lại bằng etanol. Sydnone có thể giữ ở nhiệt độ phòng, tuy nhiên một vài chất bị phân hủy theo ánh sáng. Axit đặc cũng gây ra sự phân hủy sydnone, tạo ra dẫn xuất hydrazine và sự tách CO<sub>2</sub>. Nhìn chung, các cơ chất sydnone tuân thủ các quy tắc chung của cả 2 dạng hoạt tính, mặc dù vẫn có những

phát hiện thú vị nhấn mạnh vào những đặc tính và tính chất hóa học đặc biệt của dị vòng này.

Thiosemicarbazon là một lớp hợp chất quan trọng có nhiều hoạt tính sinh học đa dạng, như khả năng kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus, chống ung thư, chống sốt rét, ức chế ăn mòn và chống gỉ sét. Bên cạnh đó, các hợp chất thiosemicarbazon còn được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực khoa học khác như tinh thể học, hóa học đại phân tử, và ngành quang điện tử. Ngoài ra, các hợp chất của thiosemicarbazon còn có khả năng tạo phức với nhiều kim loại. Những phức chất này cũng có hoạt tính sinh học như hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus và chống ung thư v.v... Vì vậy, ngày nay càng nhiều các hợp chất thiosemicarbazon đã được tổng hợp và nghiên cứu tính chất.

Để thực hiện mục đích của luận văn, chúng tôi thực hiện một số nhiệm vụ sau:

- Tổng hợp các hợp chất 3-arylsydnone
- Tổng hợp các hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone
- Tổng hợp tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl thiosemicarbazid
- Tổng hợp một số hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone (tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl) thiosemicarbazon.

Xác định cấu trúc của các 3-aryl-4-formylsydnone (tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl) thiosemicarbazon tổng hợp được bằng phương pháp phổ IR, NMR, MS. Đã tổng hợp được các thiosemicarbazid là một lớp hợp chất đầu quan trọng để tổng hợp các hợp chất dị vòng 5 cạnh. Ngoài ra các dẫn xuất của chúng còn có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng.

Đã tổng hợp được thiosemicarbazon, Thiosemicarbazon là hợp chất chứa hợp phần =N-NH-C(S)-NH<sub>2</sub>. Thiosemicarbazon là một lớp hợp chất quan trọng có nhiều hoạt tính sinh học đa dạng, như khả năng kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus,

chống ung thư, chống sốt rét, ức chế ăn mòn và chống gỉ sét. Các hợp chất thiosemicabazon được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực khoa học khác như tinh thể học, hóa học đại phân tử, và ngành quang điện tử. Ngoài ra, các hợp chất của thiosemicabazon còn có khả năng tạo phức với nhiều kim loại. Những phức chất này cũng có hoạt tính sinh học như hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virut và chống ung thư v.v.....Ngày nay càng nhiều các hợp chất thiosemicabazon đã được tổng hợp và nghiên cứu tính chất.

Thiosemicabazon được tổng hợp từ thiosemicarbazid bằng cách ngưng tụ với hợp chất cacbonyl. Đồng thời thiosemicabazon cũng có thể bị khử hóa ngược trở lại để tạo thành thiosemicarbazid nhờ tác nhân  $\text{NaBH}_4$ .

Đã tổng hợp được một số peracetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl thiosemicabazon. Những phức chất này cũng có hoạt tính sinh học như hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virut.

## References :

### Tiếng Việt

1. Lê Huy Chính, Nguyễn Vũ Trung (2005), *Cẩm nang vi sinh vật y học*, NXB Y học, Hà Nội.
2. Nguyễn Lâm Dũng, Nguyễn Đình Quyến, Nguyễn Văn Ty (2003), *Vi sinh vật học*, NXB Giáo dục, Hà Nội, tr. 25.
3. Phan Tổng Sơn, Trần Quốc Sơn, Đặng Như Tại (1980), *Cơ sở hóa học hữu cơ*, NXB Đại học và trung học chuyên nghiệp, Hà Nội, tr. 111.
4. Đặng Như Tại (1998), *Cơ sở hóa học lập thể*, NXB Giáo dục, Hà Nội, tr. 24.
5. Nguyễn Đình Thành (2007), *Thiết kế phân tử - mối liên quan giữa cấu trúc và tính chất phân tử*, NXB Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội, tr. 233.
6. Nguyễn Minh Thảo (2001), *Tổng hợp hữu cơ*, NXB Đại học Quốc Gia Hà Nội, Hà Nội, tr. 77.
7. Nguyễn Đình Triệu (2005), *Các phương pháp phân tích vật lý và hóa lý*, tập 2 – Phương pháp phổ khối lượng, NXB Khoa học Kỹ thuật, Hà Nội, tr. 129.

## Tiếng Anh

8. **Asha Budakoti, Mohammad Abid and Amir Azam, Assony S. J.** (1961), “The chemistry of isothiocyanate”, *Organic chemistry of sulfur compounds*, Ed. Kharasch. N, Oxford, Vol. 9, pp. 326-327.
9. **Browne D.L., Harrity J.P.A.** (2010), “Recent developments in the chemistry of sydnone”, *Tetrahedron*, 66, 553-568.
10. **Budakoti A., Abid M. and Azam A.** (1961), “The chemistry of isothiocyanates”, *Org. Chem. Sulf. Comp.*, Ed. Kharasch. N, Oxford, 9, 326-327.
11. **Camarasa M. J., P. Fernandez-Resa, M. T. Garcia-Lopez, F. G. de las Heras, P. P. Mendez-Castrillon, and A. San Felix** (1984), “A New Procedure for the Synthesis of Glycosyl Isothiocyanates”, *Synthesis*, pp. 509-510.
12. **Campana M., Laborie C., Barbier G., Assan R. and Milcent R.** (1991), “Synthesis and cytotoxic activity on islets of Langerhans of benzamid thiosemicarbazone derivatives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 26, 273-278.
13. **Castiñeiras A., E. Bermejo, J. Valdes-Martínez, G. Espinosa-Pérez and D. X. West** (2000), “Structural study of two N(3)-substituted thiosemicarbazid copper(II) complexes”, *J. Mol. Struct.*, 522, 271-278.
14. **Cherepanov I.A., Bronova D.D., Balantseva E. Yu., Kalinin V.N.**, (1997), “An effective synthesis of 4-alkynyl-substituted sydnone”, *Mendeleev Commun.*, 7, 93-94.
15. **Dimmock, J. R.; Jonnalagadda, S. S.; Hussein, S.; Tewari, S.; Quail, J. W.; Reid, R. S.; Delbaere, L. T. J.; Prasad, L.** (1990) Evaluation of some thiosemicarbazones of arylidene ketones and analogues for anticonvulsant activities, *Eur. J. Med. Chem.*, 25, 581.
16. **Dolman, S. J., Gosselin, F., O'Shea, P. D., Davies, I. W.** (2006), “Superior Reactivity of Thiosemicarbazids in the Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles”, *J. Org. Chem.*, 71(25), 9548-9551.
17. **Dunkley C. S., Thoman C. J.**, (2003), “synthesis and biological evaluation of a novel phenyl substituted sydnone series as potential antitumor agents”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2899-2901.

18. **Ferrari M.B., Capacchi S., Reffo G., Pelosi G., Tarasconi P., Albertini R., Pinelli S. and Lunghi P.** (2000) "Synthesis, structural characterization and biological activity of p-fluorobenzaldehyde thiosemicarbazones and of a nickel complex", *J. Inorg. Biochem.*, 81, 89-97
19. **Fuentes J., Moreda W., Ortiz C., Robina I. and Welsh C.** (1992), "Partially protected D-glucopyranosyl isothiocyanates. Synthesis and transformations into thiourea and heterocyclic derivatives", *Tetrahedron*, 48, Issue 31, 6413-6424.
20. **Hansch C., Leo A., Hoekman D.** (1995), *Exploring QSAR. I. Fundamental and applications in chemistry and biology*, ACS Press, New York, pp.545. (b)
21. **Hansch C., Leo A., Hoekman D.** (1995), *Exploring QSAR. II. Hydrophobic, electronic, and steric constants*, ACS Press, New York, pp. 348.
22. **Hegde J.C., Girisha K.S., Adhikari A., Kalluraya B.** (2008), "Synthesis and antimicrobial activities of a new series of 4-S-[4<sup>1</sup>-amino-5<sup>1</sup>-oxo-6<sup>1</sup>-substituted benzyl-4<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-dihydro-1<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-triazin-3-yl]mercaptoacetyl-3-arylsydnone", *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 2831-2834.
23. **José S. Casas, María V. Castaño, María C. Cifuentes, Juan C. García-Monteagudo, Agustín Sánchez, José Sordo and Ulrich Abram** (2004) "Complexes of dichloro[2-(dimethylaminomethyl)phenyl-C<sup>1</sup>,N]gold(III), [Au(damp-C<sup>1</sup>,N)Cl<sub>2</sub>], with formylferrocene thiosemicarbazones: synthesis, structure and cytotoxicity", *J. Inorg. Biochem.*, Vol. 98, Issue 6, pp. 1009-1016.
24. **Kalinin V.N., Lebedev S.N., Cherepanov I.A., Godovikov I.A., Lyssenko K.A., Hey-Hawkins E.** (2009), "4-Diphenylphosphinosydnone imines as bidentate ligands", *Polyhedron*, 28, 2411-2417
25. **Kavali J. R., Badami B.V.** (2000), "1,5-Benzodiazepine derivatives of 3-arylsydnone: synthesis and antimicrobial activity of 3-aryl-4-[2'-aryl-2',4',6',7'-tetrahydro-(1'H)-1',5'-benzodiazepine-4'-yl]sydnone", *Il Farmaco*, 55, 406-409.
26. **Marisa Belicchi Ferrari, Franco Bisceglie, Giorgio Pelosi, Pieralberto Tarasconi, Roberto Albertini and Silvana Pinelli** (2001), "New methyl pyruvate thiosemicarbazones and their copper and zinc complexes: synthesis, characterization, X-ray structures and biological activity", *J. Inorg. Biochem.*, Vol. 87, Issue 3, 1, pp. 137-147.
27. **Mei-Hsiu Shih** (2002), "Studies on the syntheses of heterocycles from 3-arylsydnone-4-carboxylic acid chlorides with N-arylmaleimides, [1,4]naphthoquinone and aromatic amines", *Tetrahedron*, 58, 10437-10445.

28. **Mei-Hsiu Shih, Cheng-Ling Wu** (2005), "Efficient syntheses of thiadiazoline and thiadiazole derivatives by the cyclization of 3-aryl-4-formylsydnone thiosemicarbazones with acetic anhydride and ferric chloride", *Tetrahedron*, 61, 10917-10925.
29. **Mei-Hsiu Shih, Fang-Ying Ke** (2004), "Syntheses and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives", *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 4633-4643.
30. **Mei-Hsiu Shih, Mou-Yung Yeh** (2003), "Access to the syntheses of sydnonyl-substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and 1,3-dihydro-indol-2-ones by modified Knoevenagel reaction", *Tetrahedron*, 59, 4103-4111.
31. **Mitragotri S.D., Pore D.M., Desai U.V., Wadgaonkar P.P.** (2008) Sulfamic acid: An efficient and cost-effective solid acid catalyst for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates at ambient temperature, *Catal. Commun.*, 9, 1822-1826
32. **Moonen K., Laureyn I. and Stevens C. V.** (2004), "Synthetic Methods for Azaheterocyclic Phosphonates and Their Biological Activity", *Chem. Rev.*, 104, 6177-6215.
33. **Rewcastle G.W., Sutherland H.S., Weir C.A., Blackburn A.G., Denny W.A.** (2005) "An improved synthesis of isonitrosoacetanilides", *Tetrahedron Lett.*, 46, 8719-8721.
34. **Roby J.F.**, *Essentials of Carbohydrate Chemistry*, Springer-Verlag N.Y. Inc., N.Y.-Berlin-Heidelberg, (1998), 399 pp.
35. **Sharma S., Athar F., Maurya M.R. and Azam A.** (2005), "Copper(II) complexes with substituted thiosemicarbazones of thiophene-2-carboxaldehyde: synthesis, characterization and antiamoebic activity against *E. histolytica*", *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 1414-1419.
36. **Sriram, D., Yogeewari, P., Thirumurugan, R., Pavana, R. K.**, (2006), "Discovery of New Antitubercular Oxazolyl Thiosemicarbazones", *J. Med. Chem.*, 49, 3448-3450.
37. **Witczak Z.J.**, "Monosaccharide Isothiocyanates: Synthesis, Chemistry, and Preparative Applications" in "Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry", Academ Press, N.Y, Vol. 44, (1984), 91-145.
38. **Yogeewari P., Sriram D., Saraswat V., Ragavendran J.V., Kumar M.M., Murugesan S., Thirumurugan R. and Stables J.P.** (2003), "Synthesis and anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of N<sup>4</sup>-phthalimido phenyl (thio)

semicarbazides”, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 20, 341-346.

39. **Yu Xin LI, Zheng Ming LI, Wei Guang ZHAO, Wen Li DONG, Su Hua**

**WANG**(2006), “Synthesis of novel 1-Arylsunfonyl-4-(1'-N-2',3',4,6'-tetra-O-cetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazides”, *Chin. Chem. Lett.*, 17(2), pp. 153-155