TỔNG HỢP MỘT SỐ NITRO-ISOQUINOLINE BẰNG PHƯƠNG PHÁP NITRO HOÁ VỚI KNO_3 TRONG H_2SO_4

Nguyễn Đình Luyện
Trường Đại học Dược Hà nội.

Summary:

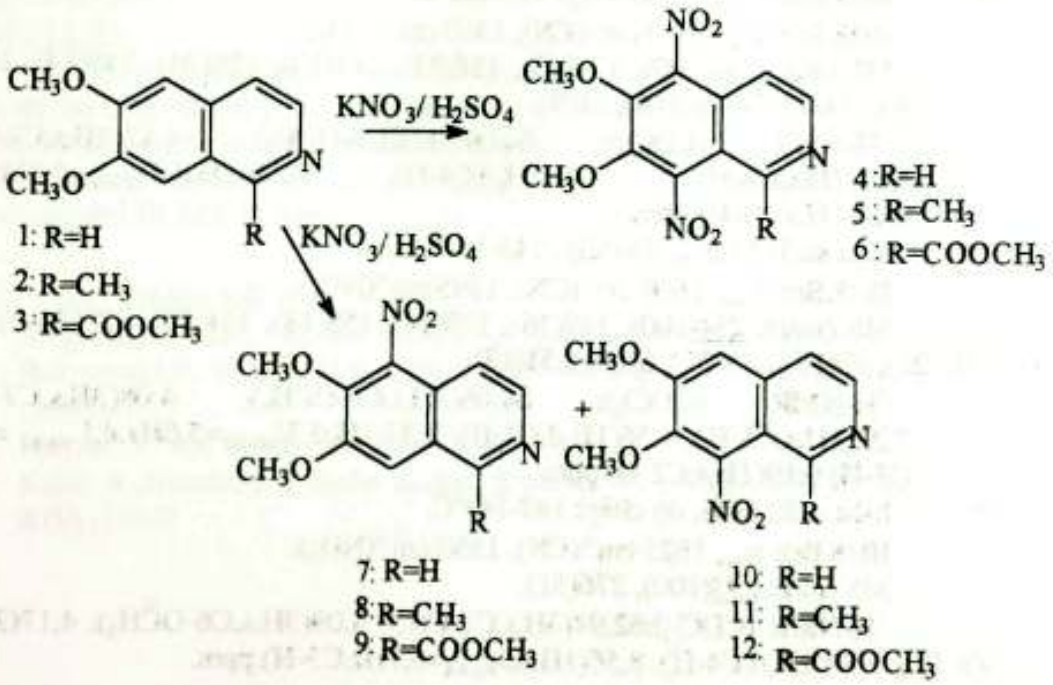
Some nitro-isoquinolines were obtained from nitration of isoquinoline ring. 5,8-Dinitro, 5-nitro, 8-nitro derivatives were separated from mixture of the reaction. Its structure were determinated by IR,MS,^{1}H-NMR spectra.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Nhiều Alcaloid nhân isoquinoline hiện được dùng làm thuốc.Các dẫn xuất nitro hoá của nhân isoquinoline được dùng làm chất trung gian của nhiều quá trình tổng hợp hoá học khác nhau.Chúng tôi nghiên cứu phản ứng nitro hoá trên nhân isoquinoline mang một vài nhóm thế khác nhau với tác nhân nitro hoá là KNO_3/H_2SO_4.Với sự thay đổi tỷ lệ mol các chất tham gia phản ứng chúng tôi thu được hỗn hợp các dẫn xuất nitro hoá với tỷ lệ khác nhau. Hỗn hợp này dễ dàng được tách riêng bằng phương pháp sắc kí.

PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP VÀ KẾT QUẢ:

Từ 6,7-Dimethoxyisoquinoline(**1**) ,1-Methyl-6,7-dimethoxyisoquinoline(**2**) và 6,7-Dimethoxy-1-(methoxy-carbonyl)-isoquinoline(**3**),quá trình nitro hoá được tiến hành trong hỗn hợp $HNO_3 + H_2SO_4$ [1,2], phản ứng đòi hỏi thời gian dài, isoquinolin bị phân huỷ nhiều. Để khắc phục,chúng tôi tiến hành phản ứng trong môi trường H_2SO_4đặc,ở nhiệt độ phòng,với tác nhân nitro hoá là KNO_3/H_2SO_4[3,4].



Sự thay đổi tỷ lệ mol giữa isoquinoline và KNO_3 cho sản phẩm của phản ứng khác nhau. Kết quả được thể hiện ở bảng sau:

D/c isoquinolin (I)	Tỷ lệ mol I/KNO_3	5,8-Dinitro (%)	5-Nitro (%)	8-Nitro (%)
1: R=H	1/2	100		
	1/1		30	70
2: R=CH_3	1/2	100		
	1/1	5	25	70
3: R=$COOCH_3$	1/2	100		
	1/1,1	5	20	75
	1/1		25	75

PHẦN THỰC NGHIỆM:

Hòa tan 1 phần isoquinoline trong 20 phần acid sulffuric đặc(theo trọng lượng),làm lạnh bằng nước đá,sau đó vừa khuấy vừa nhỏ giọt dung dịch của 1 phần KNO_3 trong 15 phần 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, kiềm hoá bằng NH_4OH 25% và chiết bằng CH_2Cl_2. Cất loại dung môi và tách sản phẩm thu được bằng SKLM (hệ dung môi: Ethylacetat/ n-hexan=9/1).

Kết quả thu được:

4: hiệu suất:68%, độ chảy:153-154°C

IR(KBr): ν_{max} 1610 cm^{-1}(CN), 1520 cm^{-1} (NO_2)

MS (m/z): 279 (100), 235 (4), 234 (2), 218 (2), 176 (14), 160(11), 145(12), 115(11), 102(16), 90(13), 87(8), 74(10), 63(7).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ4,16(3H,s,C6-OCH_3), 4,20(3H,s,C7-OCH_3), 7,56(1H,d,$3J_{H3-H4}$=6,1Hz,d,$5J_{H1-H4}$=0,7Hz,C4-H), 8,76(1H, d, C3-H), 9,16(1H,d,C1-H) ppm.

7: hiệu suất: 18,2%, độ chảy: 179-181°C.

IR(KBr): ν_{max} 1610 cm^{-1}(CN), 1510 cm^{-1}(NO_2).

MS (m/z):234(100), 173(15), 158(23), 144(10), 128(34), 116(14), 102(24), 90(13), 75(36), 63(16), 51(9).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ4,09(3H,s,C6-OCH_3), 4,12(3H,s,C7-OCH_3), 7,43(1H,s,C8-H), 7,49(1H,d,C4-H), 8,55(1H,d,$3J_{H3-H4}$=5,8Hz,C3-H) 9,19(1H,s,C1-H) ppm.

10: hiệu suất: 54,5%, độ chảy: 143-144°C.

IR(KBr): ν_{max} 1600 cm^{-1}(CN), 1495 cm^{-1}(NO_2).

MS (m/z): 234(100), 189(16), 173(14), 158(18), 144(23), 128(36), 117(18), 102(21), 90(13) , 75(31), 63(14), 51(13).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ4,06(3H,s,C6-OCH_3), 4,08(3H,s,C7-OCH_3), 7,22(1H,s,C5-H), 7,56(1H,d,C4-H), 8,33(1H,d,$3J_{H3-H4}$=5,6Hz,d,J_{H4-H1} = 0,7Hz, C3-H) 9,19(1H,s,C1-H) ppm.

5: hiệu suất: 60%, độ chảy: 143-144°C.

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

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

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ2,94(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,J_{H3-H4}=6,1Hz,C3-H) ppm.

8: hiệu suất: 16,3%, độ chảy: 170-173°C.

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

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

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ2,94(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,J_{H3-H4}=5,8 Hz,C3-H) ppm.

11: hiệu suất: 45,8%, độ chảy: 182-184°C.

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

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

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ2,77(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,J_{H3-H4}=5,6 Hz,C3-H) ppm.

6: hiệu suất: 67%, độ chảy: 146-148°C.

IR(KBr): ν_{max} 1750 cm^{-1}(C=O ester) , 1640 cm^{-1}(CN), 1560 cm^{-1}(NO_2).

MS (m/z):337(5), <u>291</u>(100), 244(7).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ3,92(3H,s,C1-$COOCH_3$), 4,08(3H,s,C6-OCH_3), 4,11(3H, s,C7-OCH_3), 7,54(1H,d,J_{H3-H4}=5,85 Hz,C4-H), 8,65(1H,d,C3-H) ppm.

9: hiệu suất: 19%, độ chảy: 142-143°C.

IR(KBr): ν_{max} 1715 cm^{-1}(C=O ester) , 1625 cm^{-1}(CN), 1530 cm^{-1}(NO_2).

MS (m/z): 292(25), <u>233</u>(100), 186(4), 172(11), 158(8).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ4,12(3H,s,C6-OCH_3), 4,12(3H,s,C7-OCH_3), 4,14(3H,s,C1-$COOCH_3$), 7,62(1H,d,J_{H3-H4}=5,73 Hz,C4-H), 8,63(1H,d,C8-H) , 8,64(1H,d,C3-H) ppm.

12: hiệu suất: 44%, độ chảy: 205-206°C.

IR(KBr): ν_{max} 1710 cm^{-1}(C=O ester) , 1615 cm^{-1}(CN), 1520 cm^{-1}(NO_2).

MS (m/z): 292(8), 261(3), <u>246</u>(100), 231(7), 203(11), 188(14), 160(18).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): δ3,99(3H,s,C6-OCH_3), 4,05(3H,s,C7-OCH_3), 4,05(3H,s,C1-$COOCH_3$), 7,20(1H,d,C5-H), 7,57(1H,d,C4-H), 8,44(1H,d,3J_{H3-H4}=5,4 Hz,C3-H) ppm.

KẾT LUẬN:

Tiến hành nitro hoá 1vài isoquinoline mang các nhóm thế khác nhau,chúng tôi đã thu được hỗn hợp phản ứng gồm các dẫn chất 5,8-dinitro,5-nitro,8-nitro isoquinoline,mà tỷ lệ của chúng phụ thuộc vào tỷ lệ mol của các chất tham gia phản ứng. Các hợp chất nitro đã được tách riêng bằng SKLM và cấu trúc đã được xác định nhờ các phổ IR,MS,^{1}H-NMR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Meghani P., Street J.D. and Joule J.A.: J.Chem.Soc.Chem.Commun.*1987*,1406
2. Balczewski P., Mallon M.K.J., Street J.D. and Joule J.A.: Tetrahedron Lett *31*,569 (1990)
3. Hanzlik V. und Bianchi A.: Ber *32*,1285 (1899)
4. Kubo A.,Nakahara S.,Inaba K.,and Kitahara Y. : Chem. Pharm. Bull. *34* (10) 4056 (1986)