

## NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ ANCALOIT TABERSONIN

Phan Đình Châu

Trường Đại học Dược Hà Nội

### SUMMARY

#### Study on the preparation of tabersonine

Tabersonin (1) is an alcaloid of *Amsonia tabernaemontanae* and *Padaca caducifolia* was prepared from 3-oxovincadifformine (2) in four steps. The first compound 2 was reacted with  $P_2S_5$  to 3-thioxovincadifformine (3), the following step was dehydrogenation to 3-thioxotabersonine (4), after methylation of that to give the salt compound 5 and in the end, this product was reduced with  $NaBH_4$  to form tabersonine (1).

### MỞ ĐẦU

Tabersonin (1) là ancaloit của cây *Amsonia tabernaemontanae* được J. Le Men và CS phân lập ra đầu tiên vào năm 1954 /1/ và cấu trúc của nó được nhóm tác giả này xác định vào năm 1959 /2/. Sau đó nhóm tác giả này lại chiết được Tabersonin từ cây *Pandaca Caducifolia* /3/ vào năm 1975. Ba năm sau N. Aimi và CS phân lập được ancaloit trên từ cây *Amsonia elliptica* /4/.

Cũng như các ancaloit khác thuộc nhân aspidospermin, Tabersonin được sử dụng để biến đổi thành những hợp chất có hoạt tính sinh học thuộc khung quebrachamin sử dụng trong y dược. Với ứng dụng như thế nên Tabersonin được nhiều nhà hoá học quan tâm và nhiều công trình tổng hợp toàn phần về hợp chất này cũng được công bố. /5,6/

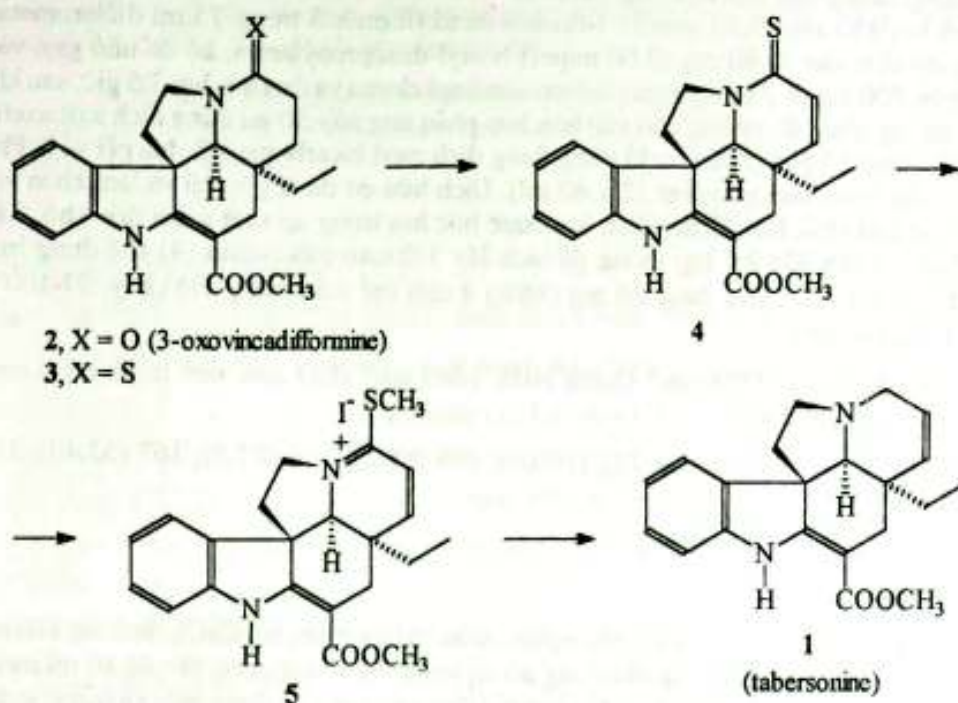
Trong công trình này chúng tôi trình bày một phương pháp điều chế Tabersonin (1) đi từ hợp chất mà chúng tôi điều chế ra trong các công bố trước đây là 3-oxovincadifformin (2) /7,8/.

### PHƯƠNG PHÁP, KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Nhìn vào cấu trúc của phân tử làm nguyên liệu ban đầu (3-oxovincadifformin 2) và phân tử đích (Tabersonin 1) thì hai việc cần phải tiến hành. Thứ nhất là cần loại khỏi 3-oxovincadifformin một nguyên tử oxy ở vị trí thứ 3, thứ hai là đưa vào vị trí liên kết 14-15 của phân tử một dây nối đôi- đây là một dây nối lợi hại trong việc chuyển hoá Tabersonin sau này.

Để tiến hành một phần công việc thứ nhất, đầu tiên chúng tôi cho 3-oxovincadifformin (2) tác dụng với photphopentasunfua ( $P_2S_5$ ) trong benzen và tetrahydrofuran /9,10/ để được 3-thioxovincadifformin (3). Sự tạo thành của thiolactam 3 được khẳng định trong khối phổ (với đỉnh phân tử 368) cũng như trong phổ hồng ngoại (IR), đỉnh  $1650\text{ cm}^{-1}$  đặc trưng cho dao động của nhóm  $C=O$  amid biến mất thay vào đó sự xuất hiện đỉnh hấp thụ ở  $1470\text{ cm}^{-1}$  của liên kết  $N-C=S$ . Sau đó để tiến hành đưa dây nối đôi vào vị trí 14-15 của phân tử thiolactam 3, chúng tôi cho hợp chất này tác dụng với paratoluen sunfinyl clorua trong sự có mặt của diisopropyl etylamin trong diclorometan theo

phương pháp của P.Magnus /11,12/ để được thiolactam không no là 3-thioxotabersonin (4). Tiếp đó, với việc khử hoá chọn lọc thiolactam 4 thành tabersonin (1) bằng cách cho hợp chất 4 tác dụng với methyl iodua để được muối 5 sau đó muối này được khử với natri bohidrua trong metanol.



## PHẦN THỰC NGHIỆM

Để theo dõi phản ứng, chúng tôi dùng sắc ký bản mỏng loại Kieselgel 60 F<sub>254</sub> của hãng Merck, hiện màu bằng dung dịch ceri-II-sunfat trong axit sunfuric và việc phân lập sản phẩm được tiến hành trên sắc ký tẩm loại Kieselgel 60 PF<sub>254+366</sub> rộng 20 x 20 cm, dày 1,5 mm. Phổ hồng ngoại (IR) các chất tổng hợp ra được đo trên máy Spektromom 2000. Phổ <sup>1</sup>H-NMR đo trên máy VARIAN XL-100A. Phổ khối (MS) đo trên máy JEOL-O1-SG-2 (70eV).

### 16-(methoxy-carbonyl)-3-thioxo-2,16-didehydro-aspidospermidin (3-thioxo-vincadifformin 3)

Trong bình cầu có mắc sinh hàn hồi lưu trên có ống ngăn ẩm CaCl<sub>2</sub>, hoà tan 240 mg (0,69 mmol) 3-oxovincadifformin (2) trong hỗn hợp gồm 15 ml tetrahydrofuran và 15 ml benzen khan. Cho vào đó 1,0 g (4,5 mmol) photphopentasunfua (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>), khuấy ở 50-55°C trong 5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, để lạnh xuống nhiệt độ phòng, lọc loại P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> thừa, dịch lọc bốc hơi trong áp suất giảm đến khô. Cặn được đưa lên tẩm sắc ký lớp mỏng để tách lấy 3-thioxo-vincadifformin (3) (hệ dung môi benzen: metanol 10:1,4) thu được 220 mg 3 (90%) tinh thể màu vàng (kết tinh từ hỗn hợp ete-n-hexan), độ chảy 206-209°C,

IR (KBr,  $\nu_{max}$ ): 3330 cm<sup>-1</sup> (indol NH); 1650 cm<sup>-1</sup> (CO este liên hợp), 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1470 cm<sup>-1</sup> (N-C=S)



MS (m/z, %): 368 (61,5); 335 (43,9); 253 (12,6); 238 (17,5); 227 (100,0); 185 (48,7); 168 (15,6); 167 (20,8); 114 (19,7)

#### 3-thioxo-tabersonin (4)

Trong luồng khí argon, trong bình cầu 3 cổ có mắc sinh hàn trên có ống ngăn ẩm  $\text{CaCl}_2$ , hoà tan 185 mg (0,50 mmol) 3-thioxovincadifformin **3** trong 75 ml diclorometan khan, sau đó cho vào đó 80 mg (0,60 mmol) N-etyl-diisopropylamin, kể đó nhỏ giọt vào hỗn hợp trên 300 mg (1,7 mmol) para-toluen-sunfinyl clorua và đun hồi lưu 3,5 giờ, sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ phòng cho vào hỗn hợp phản ứng này 50 ml dung dịch axit axetic 25% khuấy thêm 15 phút nữa sau đó dùng dung dịch natri bicarbonat 5% đưa pH về 8. Pha nước được chiết với diclorometan (2 x 40 ml). Dịch hữu cơ được gộp lại và làm khan với  $\text{MgSO}_4$ . Lọc loại chất làm khan. Dịch lọc được bốc hơi trong áp suất giảm đến khô. Cặn còn lại đưa lên tấm sắc ký lớp mỏng để tách lấy 3-thioxo-tabersonin (**4**) (hệ dung môi metanol:benzen 1:4,5). Thu được 84 mg (46%) **4** tinh thể màu vàng. Độ chảy. 97-100°C (kết tinh từ hexan-ete)

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3335  $\text{cm}^{-1}$  (indol NH); 1660  $\text{cm}^{-1}$  (CO este liên hợp) 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C); 1465  $\text{cm}^{-1}$  (N-C=S)

MS (m/z, %): 367 (13,1); 227 (100,0); 195 (88,2); 168 (27,5); 167 (52,40); 154 (11,5); 114 (19,4)

#### Tabersonin (1)

Trong bình cầu có mắc sinh hàn ngược, trên có ống ngăn ẩm  $\text{CaCl}_2$ , hoà tan 110 mg (0,30 mmol) 3-thioxo-tabersonin (**4**) trong 20 ml tetrahydrofuran, cho vào đó 10 ml metyl iodua và để yên 1 ngày đêm ở nhiệt độ phòng. Hôm sau, cất loại dung môi và metyl iodua thừa trong áp suất giảm, cặn còn lại hoà tan vào 20 ml metanol. Ở nhiệt độ phòng, vừa khuấy, vừa cho 125 mg (3,0 mmol) natri bo hydrua vào hỗn hợp trên, sau khi cho xong, tiếp tục khuấy thêm 1 giờ nữa. Tiếp đó dùng dung dịch HCl 3M để đưa pH về trung tính. Khuấy 15 phút sau đó chiết hỗn hợp này với diclorometan (30, 20, 15 ml). Dịch hữu cơ được làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Lọc loại chất làm khan. Bốc hơi dung môi đến khô trong áp suất giảm. Cặn còn lại đưa lên sắc ký tấm để phân lập lấy tabersonin (**1**) (hệ dung môi metanol:benzen 1,4:10) thu được 65 mg **1** (65%) chất dầu màu vàng nhạt.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3320  $\text{cm}^{-1}$  (indol NH); 1665  $\text{cm}^{-1}$  (CO este liên hợp) 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C)

MS (m/z, %): 336 (52,1); 229 (25,3); 228 (14,2); 195 (16,2); 168 (21,5); 135 (100,0); 122 (31,5); 121 (22,8); 107 (38,0);  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  (336,42); Tính toán: C 74,96; H 7,19; N 8,32. Tìm thấy: C 75,10; H 7,13; N 8,42

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0,51-1,25 (5H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,50 (1H, d,  $J_{\text{gem}}=-14,8$  Hz, C17-HA); 2,58 (1H, d d,  $J_{17\text{B},21}=1,5$ Hz, C17-H<sub>B</sub>); 2,74 (1H, br, s, C21-H); 3,80 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ); 5,60-5,95 (2H, m, C14-H + C15-H); 6,80-7,40 (4H, m, aromatic H); 9,04 (1H, br, s, indol NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7,37 (C18); 26,90 (C19); 28,50 (C17); 41,02 (C20); 44,50 (C6); 50,54 (C5); 50,96 ( $\text{COO-CH}_3$  + C<sub>3</sub>); 56,15 (C7); 69,61 (21); 92,24 (C16); 109,26 (C12); 120,87 (C10); 121,26 (C9); 124,15 (C14); 127,95 (C11); 133,18 (C8); 139,12 (C13); 143,29 (C15); 166,56 (C2); 168,86 ( $\text{COOCH}_3$ ) ppm.

## KẾT LUẬN

Đã chuyển hoá được 3-oxovincadiformin thành ancaloit tabersonin. Cấu trúc của tabersonin cũng như các hợp chất trung gian đều được nhận dạng qua các số liệu về phổ cũng như so sánh với các tài liệu đã công bố.

Công trình được thực hiện nhờ sự hỗ trợ của Chương trình khoa học cơ bản. Các loại phổ  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR, MS do Dr. Szabo Zoltan Công ty Alkaloida đo, nhân dịp này chúng tôi xin chân thành cảm ơn!

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Janot M.M; Pourrat H; Le Men J.: *Bull. Soc. Chem. France* **1954**, 707
2. Janot M.M; Le Men J.; Fan C.: *C.R.Acad. Sci. Paris* **248**, 3005 (1959)
3. Zeches M.; Debray M.M; Ledouble G.; Le Men-Olivier L.; Le Men J.: *Phytochemistry* **14**, 1122 (1975)
4. Aimi N.; Sakai S. I.; Haginava J.: *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 1182 (1978)
5. Kuehne M.E.; Okuniewicz F.J.; Kirkemo C.L.; Bohnert J.C.: *J. Org. Chem.* **47**, 1335 (1982)
6. Kuehne M.E.; Bornmann W.G., Earley M.G.; Marko I.: *J. Org. Chem.* **51**, 2913 (1986)
7. Phan Đình Châu; Kalaus Gyorgy; Szantay Csaba: *Tap chí Hóa học* **28** (1), 24-28 (1990)
8. Phan Đình Châu; Kalaus Gyorgy; Szantay Csaba: *Tap chí Hóa học* **29** (1), 12-14 (1991)
9. Kuehne M.E.: *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2946 (1964)
10. Sundberg R. J.; Bloom J. D.: *J. Org. Chem.* **45**, 3382 (1980)
11. Magnus P.; Pappalardo P.: *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 6525 (1983)
12. Magnus P.; Pappalardo P.: *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 212 (1986)