

# NGHIÊN CỨU QUY TRÌNH TỔNG HỢP HOWIINOL A

NGUYỄN THỊ HỒNG HẠNH, ĐOÀN THỊ MAI HƯƠNG, PHẠM VĂN CƯỜNG,  
NGUYỄN VĂN HÙNG

## 1. MỞ ĐẦU

Howiinol A là một hợp chất tự nhiên có hoạt tính chống ung thư được phân lập từ loài *Goniathalamus howii* thuộc họ na (Annonaceae) [1]. Các nhà khoa học thuộc Viện Dược liệu Bắc Kinh đã nghiên cứu tổng hợp và thử hoạt tính sinh học của howiinol A và một số dẫn xuất của nó vào năm 1998 [2, 3]. Trong khuôn khổ đề tài nghiên cứu cơ bản, chúng tôi định hướng cho việc tổng hợp hợp chất có hoạt tính chống ung thư howiinol A và các dẫn xuất chứa flo của howiinol với mục đích tìm ra các hợp chất có hoạt tính cao hơn và ưu việt hơn. Trong bài báo này, chúng tôi công bố những kết quả nghiên cứu xây dựng quy trình tổng hợp howiinol A theo con đường khác từ chất thương mại D-glycero-D-guloheptono- $\gamma$ -lactone.

## 2. THỰC NGHIỆM

### 2.1. Thiết bị

Phổ NMR được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với TMS làm chất chuẩn nội. Phổ khối lượng được đo trên máy MS 5989B Engine (Hewlet Packard) và máy sắc kí lỏng ghép khối phổ với đầu đo MSD (LC/MSD Agilent series 1100), sử dụng mode ESI và đầu dò DAD.

### 2.2. Hoá chất

Hợp chất D-glycero-D-glucoheptono- $\gamma$ -lactone (**1**) mua của hãng Aldrich

Hoá chất dùng cho tổng hợp hữu cơ được mua của hãng Merck.

Các dung môi dùng trong tổng hợp là dung môi tinh khiết của Trung Quốc được tinh chế và làm khan lại.

### 3,5: 6,7-diacetonide (**2**)

Hỗn hợp phản ứng gồm 10 g chất D-glycero-D-glucoheptono- $\gamma$ -lactone (**1**) (47,5 mmol), 0,9 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và 10 g MgSO<sub>4</sub> trong 500 ml axeton được khuấy ở nhiệt độ phòng trên máy khuấy từ trong 24 giờ. Cho NH<sub>4</sub>OH vào hỗn hợp phản ứng để trung hoà tới pH = 6 - 7, sau khi lọc bỏ chất rắn và cất loại dung môi. Thêm 150 ml H<sub>2</sub>O và chiết 4 lần bằng CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml). Dung dịch hữu cơ được làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi n-hexan - EtOAc cho 8,6 g chất 3,5: 6,7-diacetonide **2** (hiệu suất đạt 63%) và 0,9 g chất 2,3: 6,7-diacetonide (hiệu suất là 6,5%). Chất **2** kết tinh trong hỗn hợp n-hexan-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dưới dạng tinh thể hình kim màu trắng.

EI-MS (70eV)  $m/z$  288 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  4,54 (1H, dd, J=4,1; 2,2 Hz, H-3); 4,43 (1H, m, H-2); 4,23 - 4,27 (2H, m, H-4 + H-6); 4,03 (1H, dd, J=8,9; 6,2 Hz, H-7b);

3,86 (1H, dd, J=8,9; 4,1 Hz, H-7a); 3,77 (1H, dd J=8,5; 2 Hz, H-5); 2,92 (1H, d, J=9,2 Hz, OH); 1,43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,32(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,28(3H, s, CH<sub>3</sub>).

### **3,5-O-Isopropylidene-D-glycero-D-gulo-heptono- $\gamma$ -lactone (3)**

Hỗn hợp 5 g (17,4 mmol) chất **2** được cho vào bình cầu 250 ml, sau đó cho 50 ml axit axetic vào cho đến khi chất **2** tan hoàn toàn thì cho thêm 50 ml nước cất vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy 24 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô quay dưới áp suất giảm trên bộ quay cất chân không. Hỗn hợp chất rắn thu được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH cho 2,9 g chất màu trắng **3** (hiệu suất 67%).

EI-MS (70eV)  $m/z$  248 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 500 MHz)  $\delta$  4,67 (1H, dd, J=4; 2 Hz, H-3); 4,64 (1H, d, J=4 Hz, H-2); 4,45 (1H, t, J=1,9 Hz, H-4); 4,07 (1H, dd, J=11; 1,9 Hz, H-5); 3,80 (1H, m, H-6); 3,74 (1H, dd J=11,5; 2,5 Hz, H-7a); 3,60 (1H, dd J=11,5; 4,9 Hz, H-7b), 1,53 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,39 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

### **2,4-O-Isopropylidene-L-glucitol (5)**

1 g NaIO<sub>4</sub> (4,8 mmol, 1,2 eq) được thêm vào trong bình cầu có chứa 1 g chất triol **3** (4,0 mmol), 50 ml MeOH và 4 ml nước cất. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút sau đó được lọc loại bỏ chất rắn trên phễu lọc có phủ 1 lớp Celite và rửa 4 lần bằng MeOH. Dung dịch hữu cơ được đem cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được chất thô aldehyde **4**. Cho toluen (5  $\times$  10 ml) vào quay dưới áp suất giảm để làm khan chất **4**. Aldehyde **4** không tinh chế, được sử dụng để làm phản ứng tiếp theo.

Thêm từ từ 228 mg NaBH<sub>4</sub> vào trong bình cầu chứa aldehyde **4** thu được từ phản ứng trên và 50 ml EtOH khan ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau khi trung hòa bằng axit axetic và cô cạn dung môi dưới áp suất giảm trên bộ quay cất chân không. Hỗn hợp chất thu được hòa với 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> và lọc bỏ phần chất rắn màu trắng. Cặn dịch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sau khi quay cất dưới áp suất giảm được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH gradient cho 800 mg chất màu trắng **5**. Hiệu suất tổng của phản ứng là 89% tính từ triol **3**.

EI-MS (70eV)  $m/z$  223 [MH]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz)  $\delta$  4,07 (1H, m); 3,88 (1H, dd, J=8,5; 1,4 Hz); 3,64-3,77 (5H, m); 3,57 (1H, dd, J=12,5; 6,2 Hz); 1,47 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,40 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

### **Methyl (Z)-4,6-O-Isopropylidene-D-xylohept-2-enolate (7)**

#### **Cách 1**

500 mg NaIO<sub>4</sub> (4,8 mmol, 1,2 eq) được thêm vào trong bình cầu có chứa 500 mg chất **5** (2,24 mmol), 27 ml MeOH và 2,7 ml nước cất. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ sau đó được lọc trên phễu lọc có phủ 1 lớp Celite và rửa 4 lần bằng MeOH. Dung dịch hữu cơ được đem cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được chất thô aldehyde **6**. Cho toluen (5  $\times$  10 ml) vào quay dưới áp suất giảm để làm khan chất **6**. Chất **6** không tinh chế, được sử dụng để làm phản ứng tiếp theo.

Cho 900 mg (2,69 mmols) methoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane của hãng Merk vào trong bình cầu chứa aldehyde **6** và 20 ml MeOH khan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi cô quay dưới áp suất giảm, cặn chất được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan – EtOAc gradient cho 300 mg chất màu trắng methyl (Z)-4,6-O-Isopropylidene-D-xylohept-2-enolate (**7**). Hiệu suất của phản ứng đạt 55 % tính từ chất **5**.

## Cách 2

### Điều chế $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$

Cho 7 g ethyl bromoacetate (42 mmol) vào bình cầu chứa 11 g  $\text{Ph}_3\text{P}$  (42 mmol) và 100 ml toluene. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 15 giờ ở nhiệt độ phòng rồi lọc rửa kết tủa bằng toluen thu được 17 g [(ethoxycarbonyl) methyl] phosphonium bromide (94%). Sau đó cho hòa tan 17 g [(ethoxycarbonyl) methyl] phosphonium bromide trong 92,4 mg  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và 61,6 ml NaOH, khuấy mạnh rồi chiết với  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Dịch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  được rửa lại bằng dung dịch NaCl và làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$ , quay khô trên máy quay cát chân không thu được 13,6 g  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ .

Natri metaperiodat  $\text{NaIO}_4$  (6,2 g) được hoà tan trong 33 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , rồi cho vào hỗn hợp của triol **5** (6,2 g) và MeOH (330 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ, lọc hỗn hợp này qua silicagel có dính celite. Dịch lọc được cô quay loại hết dung môi, thu được aldehyde **6** sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo.

11 g ethoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane thu được theo phương pháp trên được thêm vào hỗn hợp aldehyde **6** trong MeOH khan (250 ml). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng thì cô cạn dung môi dưới áp suất giảm. Chất thu được đem chạy sắc kí cột với hệ dung môi n-hexan – EtOAc gradien, cho 4,8 g ethyl (Z)-4,6-O-Isopropylidene-D-xylohept-2-enolate (**7**) dưới dạng tinh thể hình kim màu trắng (hiệu suất của phản ứng đạt 68% tính từ chất **5**).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 1,35 (3H, t, 6 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,55 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,60 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,05 (1H, s (br), C<sub>6</sub>-OH), 2,75 (1H, d, J=11,0 Hz, OH), 3,80 (3H, m,  $\text{H}_{6\alpha} + \text{H}_{6\beta} + \text{H-4}$ ), 4,10 (1H, t, J=6,0 Hz, H-5), 4,20 (2H, q, J=6,0 Hz,  $\text{OCH}_2-$ ), 5,55 (1H, d, J=6,8 Hz, H-3), 5,95 (1H, d, J=11,0 Hz), 6,30 (1H, dd, J=11,0; 6,8 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): 14,2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 19,2 ( $\text{CH}_3$ ); 29,7 ( $\text{CH}_3$ ); 60,4 (C-6); 63,2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 66,8 (C-3); 70,7 (C-5); 72,7 (C-4); 99,8 (C-1'); 120,6 (C-1); 147,1 (C-2); 165,8 (C=O).

### Alcol **8**

Hoà tan 5,4 g este **7** (21,9 mmol) trong 60 ml THF khan rồi thêm 1,35 g chất xúc tác diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-ene (DBU). Hỗn hợp được đun hồi lưu trong vòng 13 giờ, sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ phòng rồi lọc qua silicagel và rửa bằng EtOAc. Cô quay dịch lọc thu được, rồi chạy sắc kí cột với dung môi EtOAc, thu được 3,15 g alcol **8**. Hiệu suất của phản ứng đạt 70,9%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz): 1,43 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,54 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,08 (1H, s, OH); 3,90 (1H, d, J=3,5 Hz, H-7); 3,93-3,97 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 4,16-4,19 (1H, m, H-8 $\beta$ ); 4,20 (1H, t, J=3,5; 1,5 Hz, H-6); 4,37 (1H, dd, J=6,5; 1,5 Hz, H-5); 6,23 (1H, d, J=9,5 Hz, H-3); 6,87 (1H, dd, J=9,5; 6,5 Hz, H-4).

### 4,6-O-Isopropylidene-7-C-phenyl-D-glucohept-2-enono- $\delta$ -lactone (**10**)

Việc tổng hợp alcol được thực hiện qua các bước sau:

#### Tổng hợp aldehyde **9**

Cho hỗn hợp 5,48 ml DMSO trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vào bình cầu chứa 0,5 ml dung dịch oxalyl chloride trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ở  $-78^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở  $-78^\circ\text{C}$ , rồi cho thêm 1 gam alcol **8** trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vào hỗn hợp trên ở cùng nhiệt độ. Phản ứng được khuấy tiếp 30 phút, sau đó thêm 3,2 ml triethylamine và khuấy thêm 20 phút ở  $-78^\circ\text{C}$  rồi đưa phản ứng về  $-20^\circ\text{C}$  thu được aldehyde **9**. Toàn bộ quá trình phản ứng được thực hiện trong môi trường khí trơ.

### Điều chế hợp chất $\text{PhTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$

Nhỏ từng giọt dung dịch phenyllithium (31,7 ml) vào trong một bình cầu chứa 15,83 gam chlorotriisopropoxytitanium ( $\text{ClTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ ) và 60 ml THF ở nhiệt độ  $-78^\circ\text{C}$ . Sau khi nhỏ hết dung dịch phenyllithium (khoảng 7 phút) thì đưa hỗn hợp phản ứng trở lại nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ thu được  $\text{PhTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ .

Cho toàn bộ  $\text{PhTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  được tổng hợp ở trên vào bình chứa aldehyde **9** ở nhiệt độ  $-20^\circ\text{C}$ . Sau đó khuấy tiếp 2 giờ ở  $0^\circ\text{C}$ , thêm dung dịch  $\text{NH}_4\text{Cl}$  bão hoà, lọc bỏ kết tủa. Dịch lọc được chiết với  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và rửa lại bằng nước muối rồi làm khan bằng  $\text{MgSO}_4$ . Cô cạn dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  rồi đem chạy cột với hệ dung môi cyclohexan – EtOAc gradient, thu được 850 mg chất **10** (hiệu suất đạt 62,7% tính từ chất **8**) và 20 mg chất đồng phân **10a**.

ESI-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$  291;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1,33 (s,  $\text{CH}_3$ ); 1,33 (s,  $\text{CH}_3$ ); 2,93 (d,  $J=4,5$  Hz, 6-OH); 4,05 (dd,  $J=8,5$ ; 2,0 Hz, H-5); 4,34 (dd,  $J=6,0$ ; 2,0 Hz, H-3); 4,50 (t,  $J=2$  Hz, H-4); 5,11 (dd,  $J=8,5$ ; 4,5 Hz, H-6); 6,24 (d,  $J=10,0$  Hz, H-2); 6,88 (dd,  $J=10,0$ ; 6,0 Hz, H-2); 7,30 (m, H-11), 7,34 (td,  $J=7,0$ ; 1,5 Hz, H-10 + H-12); 7,43 (dt,  $J=7,0$ ; 1,5 Hz, H-9 + H-13);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 163,3 (C-1); 141,3 (C-8); 140,9 (C-3); 128,1 (C-10 + C-12); 127,8 (C-11); 126,9 (C-9 + C-13); 125,2 (C-2); 99,4 (C-1'); 73,1 (C-6); 70,9 (C-7); 69,8 (C-5); 60,3 (C-4); 29,1 ( $\text{CH}_3$ ); 18,6 ( $\text{CH}_3$ ).

### Ester **11**

#### Cách 1

43,3 mg cinnamoyl chloride (5eq) được cho vào trong bình cầu có chứa 15 mg alcol **10** (0,052 mmol) và 5 ml pyridine. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày, cất loại dung môi pyridin dưới áp suất giảm rồi cho thêm 50 ml EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, rửa hỗn hợp phản ứng 4 lần bằng dung  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  3%. Cạn thu được sau khi cất loại EtOAc dưới áp suất giảm đem chạy cột với hệ dung môi n-Hexan – EtOAc gradient, thu được 4,2 mg chất este **11**. Hiệu suất của phản ứng đạt 20%.

#### Cách 2

Cinnamoyl chloride (68,9 mg, 0,414 mmol, 6eq) được cho vào trong bình cầu có chứa 20 mg alcol **10** (0,068 mmol); 42,1 mg 4-DMAP (0,345 mmol, 5 eq); 0,5 ml triethylamine và 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, cất loại dung môi dưới áp suất giảm rồi cho thêm 50 ml EtOAc vào hỗn hợp phản ứng, rửa hỗn hợp phản ứng 4 lần bằng dung  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  3%. Cạn thu được sau khi cất loại EtOAc dưới áp suất giảm đem chạy cột với hệ dung môi n-Hexan – EtOAc gradient, thu được 16,8 mg mg este **11**. Hiệu suất của phản ứng đạt 60%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz): 1,26 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,29 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4,30 (3H, m, H-4 + H-5 + H-6), 6,10 (1H, d,  $J=9,0$  Hz, H-7), 6,18 (1H, d,  $J=9,5$  Hz, H-2), 6,35 (1H, d,  $J=16,0$  Hz, H-3'), 6,81 (1H, dd,  $J=9,5$ ; 5,5 Hz, H-3), 7,20 – 7,44 (10H, m, 2x  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,63 (1H, d,  $J=16,0$  Hz, H-2').

### Howiinol A

Hoà 15 mg este **11** trong 3 ml dung dịch axit axetic 80% rồi khuấy phản ứng trong 4 giờ ở  $80-90^\circ\text{C}$  Sau khi cô quay hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, cạn dịch được tinh chế trên cột

silica gel với hệ dung môi n-hexan – axeton gradient và kết tinh trong hỗn hợp  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  cho 10 mg howiinol A dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng là 73,7%.

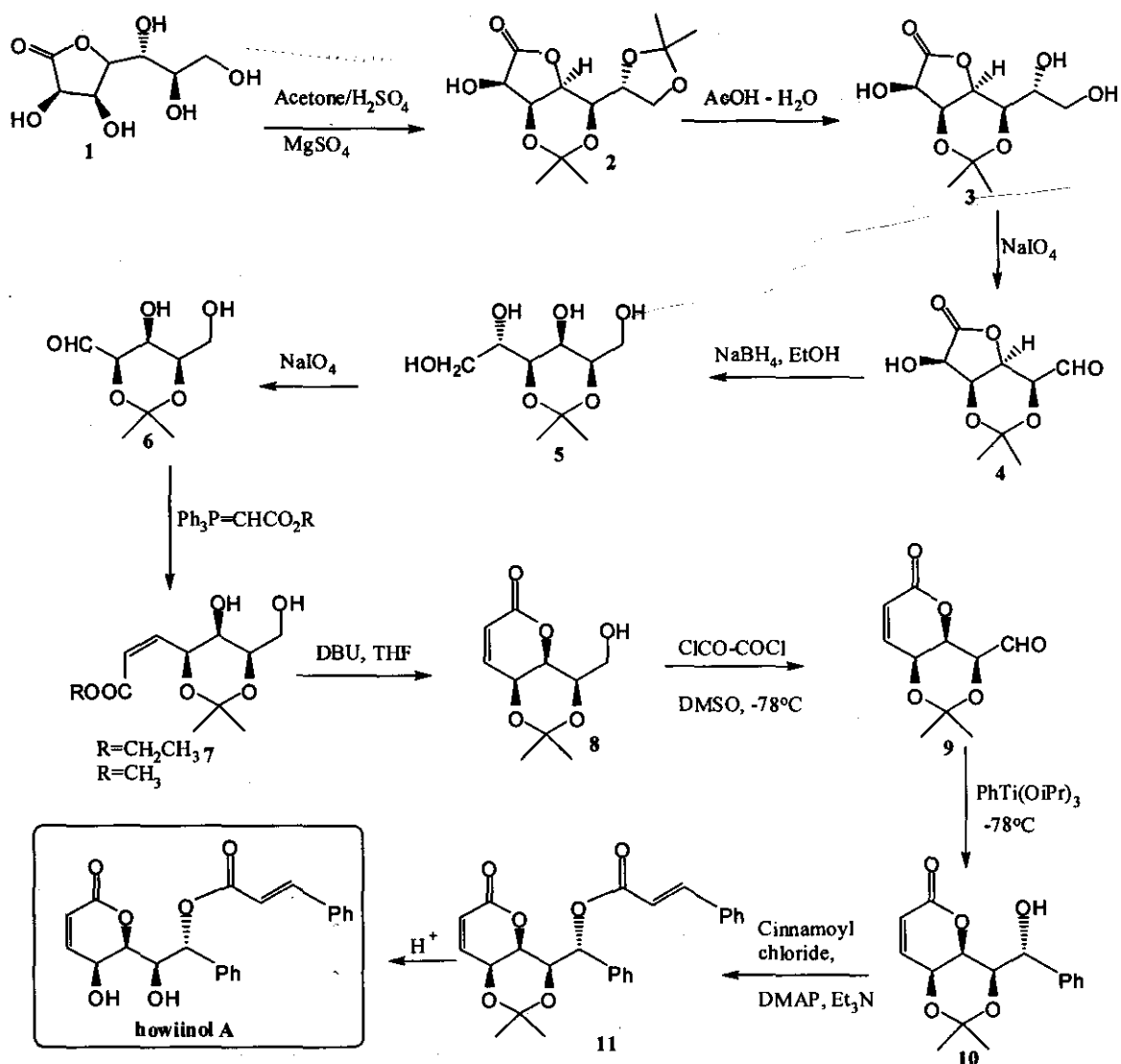
Chất rắn màu trắng ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) đ.n.c. 176-177°C;  $[\alpha]_D^{30} = +97$  (0,12,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), ESI-MS:  $m/z$  381 ( $[\text{MH}]^+$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz): 4,33 (1H, dd,  $J=6,0, 3,0$  Hz, H-4), 4,41 (1H, t,  $J=3,0$  Hz, H-5), 4,44 (1H, dd,  $J=7,0; 3,0$  Hz, H-6), 6,04 (1H, d,  $J=7,0$  Hz, H-7), 6,08 (1H, d,  $J=10,0$  Hz, H-2), 6,44 (1H, d,  $J=16,0$  Hz, H-2'), 6,93 (1H, dd,  $J=10,0; 6,0$  Hz, H-3), 7,27 – 7,50 (10H, m,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,70 (1H, d,  $J=16,0$  Hz, H-3').  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz): 165,7 (C-1'); 163,9 (C-1); 144,6 (C-3); 144,1 (C-3'); 137,0 (C-8); 134,1 (C-4'); 130,5 (C-7'); 128,8 (C-6' + C-8'); 128,5 (C-11); 128,4 (C-10+C-12); 128,1 (C5' + C-9'); 127,7 (C-9 + C-13); 122,4 (C-2); 117,2 (C-2'); 77,0 (C-5); 74,3 (C-7); 73,0 (C-6); 62,3 (C-4).

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Việc tổng hợp howiinol được thực hiện qua 10 bước đi từ chất thương mại D-glycero-D-gulo-heptono- $\gamma$ -lactone **1**. Đầu tiên là phản ứng acetonide hoá, phản ứng này từ lâu đã được sử dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ. Có rất nhiều phương pháp đã được nghiên cứu nhưng chủ yếu là sử dụng axeton hoặc 2,2-dimethoxypropan với các hệ xúc tác axit khác nhau. Sau khi tham khảo các điều kiện và hiệu suất của phản ứng, chúng tôi lựa chọn sử dụng axeton với xúc tác axit sulphuric, phản ứng này tạo ra 3,5: 6,7-diacetonide **2** với hiệu suất là 63% [4, 5]. Sau đó thủy phân chọn lọc một nhóm isopropylidene của **2** bằng axit axetic 50% thu được hợp chất **3** với hiệu suất là 67%. Hợp chất triol **3** được oxy hoá loại glycol của vicinal diol bằng  $\text{NaIO}_4$  trong MeOH và  $\text{H}_2\text{O}$  thu được aldehyde **4**. Tiến hành khử hóa nhóm cacbonyl của aldehyde **4** bằng  $\text{NaBH}_4$  trong EtOH thu được hợp chất **5** (hiệu suất qua 2 phản ứng là 89%). Hợp chất **5** cho tác dụng với  $\text{NaIO}_4$  trong MeOH và  $\text{H}_2\text{O}$  thu được aldehyde **6**. Aldehyde **6** được sử dụng ngay cho phản ứng alken hóa Wittig bằng cách cho tác dụng với tác nhân Methoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ) mua của hãng Merk trong MeOH khan thu được este **7** với hiệu suất qua hai phản ứng là 55%. Sử dụng  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$  do chúng tôi tự điều chế từ  $\text{Ph}_3\text{P}$  và etyl bromoacetat cho **7** với hiệu suất qua hai phản ứng cao hơn (68%). Dùng một lượng nhỏ xúc tác diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-ene (DBU) cho vào hỗn hợp este **7** trong THF, hỗn hợp đun hồi lưu trong 13 giờ thu được alcol **8** với hiệu suất 70,9% [6]. Alcol **8** sau đó được tổng hợp thành aldehyde **9** theo phản ứng oxi hoá Swern, aldehyde **9** không qua xử lý mà được cho tác dụng ngay với  $\text{PhTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  được tạo ra từ chlorotriisopropoxytitanium  $\text{ClTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  và phenyllithium  $\text{PhLi}$  thu được alcol **10** (hiệu suất là 62,7% tính từ chất **8**) [7]. Thực hiện phản ứng este hoá bằng cách cho alcol **10** phản ứng với cinnamoyl chloride trong pyridin tạo ra este **11** với hiệu suất không cao là 20%. Chúng tôi thay đổi chất xúc tác bằng cách cho alcol **10** tác dụng với cinnamoyl chloride trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  khan với sự có mặt của DMAP và triethylamine thu được este **11** với hiệu suất là 60%. Cuối cùng là thủy phân este **11** bằng axit axetic 80% thu được howiinol A.

Như vậy, sau khi nghiên cứu và thực hiện các phản ứng với các điều kiện và chất xúc tác khác nhau chúng tôi xây dựng được quy trình tổng hợp howiinol A từ chất thương mại D-glycero-D-glucoheptono- $\gamma$ -lactone (**1**) theo sơ đồ 1.

Các hợp chất trung gian thu được trong quá trình phản ứng đều được tinh chế và xác định cấu trúc bằng phương pháp phổ khối lượng và phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1 và 2 chiều. Hợp chất howiinol A do chúng tôi tổng hợp được có các dữ liệu phổ và các thông số vật lí như điểm nóng chảy và  $[\alpha]_D$  phù hợp với howiinol A trong tài liệu tham khảo [1, 2].



Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp howiinol A

Lời cảm ơn. Công trình này được thực hiện trong khuôn khổ đề tài nghiên cứu cơ bản trong khoa học tự nhiên 2006-2008.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen R., Yu D., Wu F., Song W. - The chemical constituents of *Goniothalamus howii* Merr., *Acta Pharmaceutia Sinica* 33 (6) (1998) 453-456.
2. Sun Shaoyi and Yu Dequan - Studies on the synthesis and antitumor activities of howiinol A and its analogues, *Acta Pharmaceutia Sinica* 33 (7) (1998) 502-511.
3. He J., Ye Y., Xu C. - Antitumor activity of howiinol (GHM-10) on L1210 cells in vitro, *Acta Pharmaceutia Sinica* 33 (8) (1998) 566-570.

4. J. S. Brimacombe and L.C. N. Toker - Reaction of D-glycero-D-glulo-heptono- $\gamma$ -lactone with acetone, *Carbohydrate Research* **2** (1966) 341-348.
5. Tonny K. M. Shing, Hon-chung Tsui, Zhao-hui Zhou and Thomas C. W. Mak - Stereoselective syntheses of 2,4:5,6-Di-O-isopropylidene-1-C-phenyl-D-glycero-D-ido-hexitol and 2,4:5,6-Di-O-isopropylidene-1-C-phenyl-D-glycero-D-gulo-hexitol from D-glycero-D-gulo-heptono- $\gamma$ -lactone. X-ray Structure of 1-O-Acetyl-2,4: 5,6-Di-O-isopropylidene-1-C-phenyl-D-glycero-D-ido-hexitol, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* (1992) 887-893.
6. Masayoshi Tsubuki, Kazuo Kanai, Hiromasa Nagase, and Toshio Honda - Stereocontrolled Syntheses of Novel Styryl Lactones, (+)-Goniodiol, (+)-Goniotriol, (+)-8-Acetylgoniotriol, (+)-Goniofufurone, (+)-9-Deoxygonioppyrone, (+)-Gonipopyrone, and (+)-Altholactone from Common Intermediates and Cytotoxicity of Their congeners, *Tetrahedron* **55** (1999) 2493-2514.
7. Tonny K. M. Shing and Vicint W-F. Tai - Facile and Enantiospecific Syntheses of Goniotriol Analogues, *J. Org. Chem* **64** (1999) 2140-2144.

## SUMMARY

### STUDY ON THE SYNTHESIS OF HOWIINOL A

The antitumor compound howiinol A has been isolated and characterized for the first time from the root and stem bark of *Goniothalamus howii* Merr. (Annonaceae). This compound blocked the cell cycle transition from G1 phase to S phase and inhibited the activity of topoisomerase II both inside and outside the cells. The method of howiinol synthesis has been studied by the scientists of Institute of Materia Medica Beijing in 1998. Herein, we describe another method for the synthesis of howiinol A. The structure of howiinol and intermediate products were established by MS and NMR spectroscopies.

*Địa chỉ:*

*Nhận bài ngày 15 tháng 2 năm 2008*

Viện Hóa học, Viện KH&CNVN.