

TỔNG HỢP CÁC N-AXETYL-3-INDOLINON

Đến Tòa soạn 6-9-2006

TRẦN VĂN SUNG, NGUYỄN VĂN TUYẾN, TRẦN VĂN LỘC, PHẠM VĂN CƯỜNG

Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

SUMMARY

A convenient and simple method for the synthesis of N-acyl-3-indolinones was developed. The acylation reaction was carried out by treatment of N-aryl acetamides 5a-c with monochloroacetyl chloride in the presence of aluminium (III) chloride (AlCl₃) to give N-[2-(2-chloroacetyl)aryl]acetamides 6a-c and subsequent the intramolecular cyclization of these acetamides by treatment with sodium hydride afforded N-acetyl-3-indolinones (7a-c) in good yields (71-87%).

I - MỞ ĐẦU

Indol là lớp chất dị vòng có chứa nitơ và có hoạt tính sinh học rất lý thú [1, 2]. Rất nhiều hợp chất indol được tìm thấy trong tự nhiên và nhiều chất trong số đó đã được sử dụng trong lâm sàng để chữa bệnh hiểm nghèo. Trong Hóa tổ hợp, các indol được xem như những "scaffold" quý giá để tổng hợp thư viện chất chứa khung indol nhằm tìm kiếm các chất có hoạt tính sinh học. Các phương pháp tổng hợp indol đã biết là phương pháp Fischer [3], Reissert [4] và một số phương pháp khác [5 - 7]. N-axetyl-3-indolinon được xem như là nguyên liệu trung gian rất quan trọng để tổng hợp chất có các nhóm thế khác nhau ở C-3 của khung indol. Phương pháp hiệu quả để tổng hợp N-axetyl-3-indolinon qua phức trung gian aminohaloboran [8] được mô tả trong sơ đồ 1. Tuy nhiên, phương pháp này phải sử dụng tác nhân BCl₃ rất đắt và rất khó sử dụng ở điều kiện không khí ẩm nên chúng tôi đã cải tiến phương pháp tổng hợp N-axetyl-3-indolinon. Bài báo này mô tả phương pháp tổng hợp N-axetyl-3-indolinon qua phản ứng Friedel-Craft để nhận được chất chìa khóa N-[2-(2-chloroacetyl)aryl]axetamid, sau đó vòng hóa nhận được N-axetyl-3-indolinon.

II - THỰC NGHIỆM

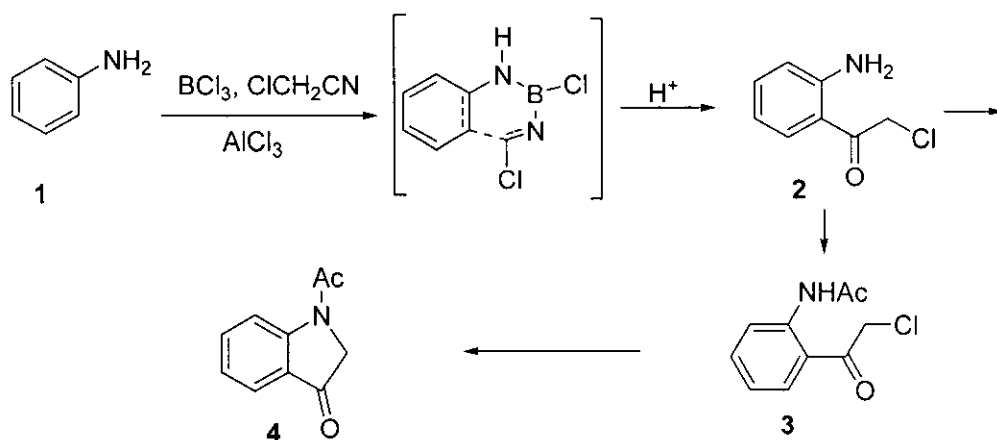
Các phổ sau đây được đo tại Viện Hóa học: Phổ cộng hưởng từ proton (500 MHz) và cacbon-13 (125 MHz) được đo trên máy AVANCE 500 (Bruker, CHLB Đức).

Quy trình chung tổng hợp các anilin

Hỗn hợp của bột sắt (16,6 g, 297 mmol) và axit HCl đậm đặc (2 ml) được đưa vào dung dịch của 2-cloro-5-nitroanisol (5 g, 27 mmol) trong 100 ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và đun hồi lưu trong 2 giờ. Khi kết thúc phản ứng, bột sắt được lọc khỏi hỗn hợp phản ứng, dung dịch lọc được cất loại dung môi, nhận được sản phẩm thô. Làm sạch sản phẩm thô trên cột sắc ký silica gel nhận được 2,9 g 4-cloro-3-metoxianilin với hiệu suất 69%. Tương tự như vậy các chất 4-metyl-3-metoxyanilin đã được điều chế với hiệu suất 56%.

Quy trình chung tổng hợp các N-aryl axetamid 5a-d

Hỗn hợp phản ứng gồm 4-cloro-3-metoxianilin (7 g, 44,58 mmol) hoà tan trong 60 ml anhydric acetic, được đun ở 80°C trong 2 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng và xử lý với 300 ml nước. Lọc kết tủa, rửa kết tủa với nước, làm



Sơ đồ 1: Phương pháp tổng hợp *N*-axetyl-3-indolinon trước đây

khô, nhận được 8,4 g *N*-[4-cloro-3-metoxyphenyl]axetamid (**5a**) (95%). Tương tự như vậy, các axetamid **5b** và **5c** đã được điều chế với hiệu suất tương ứng là 91 và 87%.

Quy trình chung tổng hợp các *N*-[2-(2-cloroaxetyl)aryl]axetamid **6a-d**

Dung dịch axetamid (**6a**) (5g, 25,12 mmol) trong 150 ml CHCl_3 khan được cho vào hỗn hợp của AlCl_3 (10g, 75,18 mmol) và monocloroaxetyl clorit (8,5 g, 75,18 mmol) ở 0°C . Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Khi phản ứng kết thúc, AlCl_3 được lọc bỏ, cất loại dung môi, nhận được sản phẩm thô. Làm sạch sản phẩm thô trên cột sắc ký silica gel thu được *N*-[4-cloro-2-(2-cloroaxetyl)-5-metoxyphenyl]axetamid **6a** với hiệu suất 75%. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}D_6$): δ 2,26 (3H, s, Ac); 4,00 (3H, s, OMe); 4,68 (2H, s, CH_2Cl); 7,79 (1H, s, H-6); 8,62 (1H, s, H-3).

N-[4-bromo-2-(2-cloroaxetyl)-5-metoxyphenyl]axetamid **6b**

6b được tổng hợp theo quy trình nêu trên với hiệu suất 62%; chất lỏng không màu. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}D_6$): δ 2,19 (3H, s, Ac); 3,93 (3H, s, OMe); 4,61 (2H, s, CH_2Cl); 7,89 (1H, s, H-6); 8,52 (1H, s, H-3); 11,62 (1H, brs, NH).

N-[2-(2-cloroaxetyl)-5-metoxy-4-metylphenyl]axetamid **6c**

6c được tổng hợp theo quy trình nêu trên với hiệu suất 48%; chất lỏng không màu. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}D_6$): δ 2,15 (3H, s, Me); 2,23 (3H, s, Ac); 3,92 (3H, s, OMe); 4,70 (2H, s, CH_2Cl); 7,51 (1H, s, H-6); 8,43 (1H, s, H-3); 11,73 (1H, brs, NH).

N-[4-(2-cloroaxetyl)-3-metoxyphenyl]axetamid **6d**

6d được tổng hợp theo quy trình nêu trên với hiệu suất 62%; chất lỏng không màu. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 2,16 (3H, s, Ac); 4,81 (2H, s, CH_2Cl); 7,10 (1H, dd, $J = 9,0$ và $2,0$ Hz, H-6); 7,04 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2); 7,81 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-5).

Quy trình chung tổng hợp *N*-axetyl-3-indolinon

Cho từ từ 0,72 g (18,11mmol) natri hidrit (60% trong dầu) vào dung dịch phản ứng chứa *N*-[4-cloro-2-(2-cloroaxetyl)-5-metoxyphenyl]axetamid **6a** (5g, 18,11 mmol) trong 75 ml DMF ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ, sau đó xử lý với nước đá. Sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được làm khan (MgSO_4), sau đó cất loại dung môi ở áp suất thấp, nhận được sản phẩm thô. Làm sạch sản phẩm thô trên cột sắc ký silica gel nhận được 1-axetyl-5-cloro-6-metoxy-3-indolinon **7a**.

1-Axetyl-5-cloro-6-metoxy-3-indolinon **7a**

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆): δ 2,16 (3H, s, Ac); 3,97 (3H, s, OMe); 4,54 (2H, s, H-2a, H2b); 7,69 (1H, s, H-7); 8,14 (1H, s, H-4). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO): δ 23,9 (CH₃CO); 56,6 (C-2); 56,7 (OMe); 100,6 (C-7); 117,8 (C-5); 118,1 (C-9); 123,8 (C-4); 153,8 (C-8); 160,8 (C-6); 168,9 (CH₃C=O); 192,5 (C-3).

1-Axetyl-5-bromo-6-metoxi-3-indolinon 7b

7b được tổng hợp theo quy trình trên với hiệu suất 78%; chất lỏng không màu. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 2,26 (3H, s, Ac); 3,96 (3H, s, OMe); 4,56 (2H, s, H-2a, H2b); 7,85 (1H, s, H-7); 8,13 (1H, s, H-4). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO): δ 23,9 (CH₃CO); 56,6 (C-2); 56,9 (OMe); 100,6 (C-7); 116,7 (C-5); 118,9 (C-9); 126,9 (C-4); 154,4 (C-8); 161,6 (C-6); 168,9 (CH₃C=O); 192,3 (C-3).

1-Axetyl-5-metyl-6-metoxi-3-indolinon 7c

7c được tổng hợp theo quy trình trên với hiệu suất 71%; chất lỏng không màu. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆): δ 2,15 (3H, s, Ac); 3,90 (3H, s, OMe); 4,49 (2H, s, H-2a, H2b); 7,45 (1H, s, H-7); 8,00 (1H, s, H-4). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO): δ 15,8 (Me); 23,9 (Ac); 55,9 (C-2); 56,5 (OMe); 98,8 (C-7); 117,2 (C-5); 122,8 (C-9); 123,9 (C-4); 154,3 (C-8); 164,5 (C-6); 168,5 (CH₃C=O); 193,1 (C-3).

N-[2,3-dihidro-3-oxo-benzofuran)-6-yl]axetamid 8

8 được tổng hợp theo quy trình trên với hiệu suất 78%; chất lỏng không màu. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 2,18 (3H, s, Ac); 4,69 (2H, s, H-2a, H2b); 7,11 (1H, dd, J = 8,5 và 1,5 Hz, H-5); 7,56 (1H, d, J = 8,5 Hz, H-4); 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz, H-7). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 24,2 (Ac); 76,6 (C-2); 103,8 (C-7); 115,0 (C-5); 117,3 (C-9); 125,3 (C-4); 149,3 (C-6); 172,2 (C-8); 177,0 (CH₃C=O); 200,5 (C-3).

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Nguyên liệu đầu là các dẫn chất nitrobenzen được hydro hóa bằng hydro mới sinh tạo thành các dẫn chất của anilin. Phản ứng axyl hóa các chất này được thực hiện bằng cách cho các dẫn

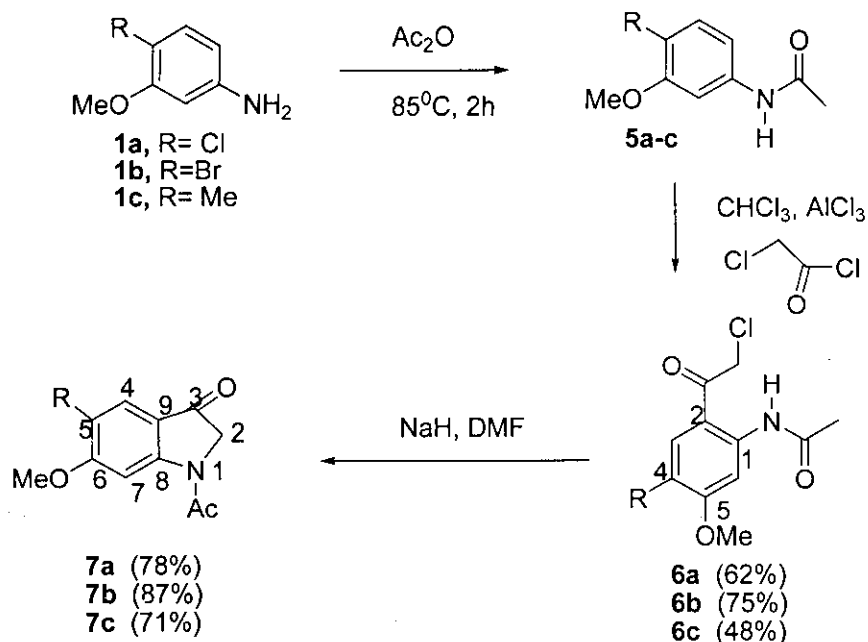
chất anilin tác dụng với anhydric axetic, ở nhiệt độ 85°C trong khoảng 2 giờ, nhận được các chất *N*-aryl axetamid 5a-c với hiệu suất 87 - 91%. *N*-[2-(2-cloroaxetyl)aryl]-axetamid được tổng hợp nhờ phản ứng của các dẫn chất anilin với monocloroaxetonitril được xúc tác bởi BCl₃ (xem sơ đồ 1). Tuy vậy, tác nhân BCl₃ rất đắt tiền và khó thực hiện trong điều kiện khí hậu ở Việt Nam nên chúng tôi nghiên cứu cải tiến phương pháp này. *N*-[2-(2-cloroaxetyl)aryl]axetamid 6a-c được tổng hợp nhờ phản ứng của các *N*-aryl axetamid 5a-c với monocloroaxetyl clorit trong sự có mặt của xúc tác nhôm chlorua (AlCl₃) (Phản ứng Friedel-Craft). Điều kiện tối ưu của phản ứng là trong dung môi CHCl₃, ở 0°C trong 30 phút; sau đó duy trì phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, hiệu suất 6a-c là 48 - 62%. Tuy nhiên, trong trường hợp phản ứng của monocloroaxetyl clorit với *N*-(3-metoxi-phenyl)axetamid 5d thì nhận được sản phẩm là *N*-[4-(2-cloroaxetyl)-3-metoxi-phenyl]axetamid 6d. Nghĩa là phản ứng xảy ra theo định hướng *para* so với nhóm axetamid của vòng thơm. Sau cùng, *N*-[2-(2-cloroaxetyl)aryl]axetamid 6a-c được vòng hóa dưới tác dụng của natri hidrit để nhận được các chất *N*-axetyl-3-indolinon 7a-c. Cấu trúc của sản phẩm được khẳng định nhờ phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR. Trong trường hợp chất *N*-[4-(2-cloroaxetyl)-3-metoxi-phenyl]axetamid 6d, phản ứng vòng hóa nhận được *N*-[2,3-dihidro-3-oxo-benzofuran)-6-yl]axetamid 8 với hiệu suất 78% (xem sơ đồ 3). Cấu trúc của sản phẩm phản ứng được chứng minh bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

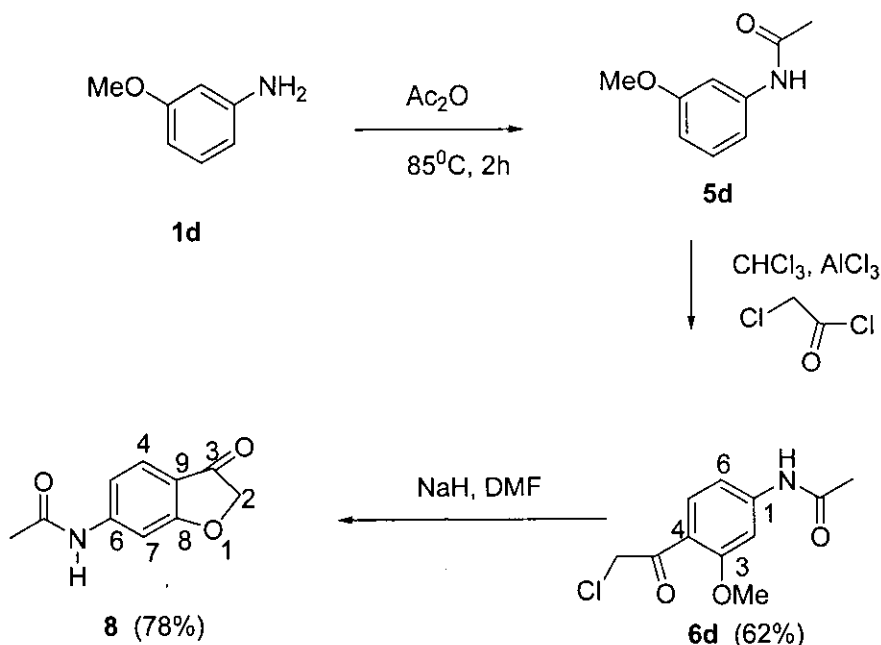
1. M. J. Mckey, A. R. Carol, R. J. Quinn, J. N. A. Hooper. *J. Nat. Prod.*, 65, 595 - 597 (2002).
2. G. W. Gribble. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1045 - 1075 (2000).
3. E. Fischer. *Chem. Ber.*, 1886, 19, 1567.
4. A. Resser. *Chem. Ber.*, 1897, 30, 1030.
5. M. Mori, K. Chiba, Y. Ban. *Tetrahedron Letters*, 1037 (1977).

6. Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 3532 (1977).
 7. T. Yao, D. Yue, R. C. Larock. *J. Comb.*

- Chem.*, 7, 809 - 812 (2005).
 8. T. Sugasawa, M. Adachi, K. Sasakura, and A. Kitagawa. *J. Org. Chem.*, 44, 578 - 586 (1979).



Sơ đồ 2



Sơ đồ 3