

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC TRÀ VINH  
KHOA HÓA HỌC ỨNG DỤNG**



**BÁO CÁO TỔNG KẾT  
ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP TRƯỜNG**

**TÊN ĐỀ TÀI**

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG QUY TRÌNH  
TỔNG HỢP MỘT VÀI DẪN XUẤT CỦA  
QUINOLIZINE**

**CHỦ NHIỆM ĐỀ TÀI: ThS. CHÂU NGUYỄN TRÂM YÊN  
ĐƠN VỊ: BỘ MÔN ỨNG DỤNG CHẤT DỄ LINH HOẠT  
VÀ VẬT LIỆU NANO**

*Trà Vinh, ngày      tháng      năm 2013*

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC TRÀ VINH  
KHOA HÓA HỌC ỨNG DỤNG**

---



**BÁO CÁO TỔNG KẾT  
ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP TRƯỜNG**

**TÊN ĐỀ TÀI**

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG QUY TRÌNH  
TỔNG HỢP MỘT VÀI DẪN XUẤT CỦA  
QUINOLIZINE**

**Xác nhận của cơ quan chủ quản**  
*(Ký tên và đóng dấu)*

**Chủ nhiệm đề tài**  
*(ký tên, họ tên)*

**Châu Nguyễn Trâm Yên**

*Trà Vinh, ngày      tháng      năm 2013*

# LỜI CẢM ƠN



*Qua quá trình thực hiện đề tài, tôi đã học hỏi được nhiều kiến thức, kỹ năng và kinh nghiệm chuyên môn rất bổ ích và thiết thực. Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến:*

*Ban Giám hiệu và các đồng nghiệp công tác tại trường Đại học Trà Vinh đã giúp đỡ và chia sẻ công việc giúp tôi trong thời gian tôi thực hiện đề tài.*

*PGS.TS Bùi Thị Bửu Huệ - Khoa Khoa học Tự nhiên, trường Đại học Cần Thơ. Cô đã tận tình truyền đạt những tri thức khoa học uyên bác, đồng thời luôn hướng dẫn, động viên, giúp đỡ cũng như tạo mọi điều kiện tốt nhất để tôi vượt qua những khó khăn, trở ngại trong suốt thời gian nghiên cứu và thực hiện đề tài.*

*Cám ơn các anh chị, các bạn và các em làm việc tại phòng thí nghiệm Hóa Sinh 1 – Khoa học Tự nhiên, trường Đại học Cần Thơ cùng các bạn lớp Cao học Hóa K17, những người đã đồng hành, chia sẻ kinh nghiệm và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian thực hiện đề tài.*

*Chân thành cảm ơn!*

**CHÂU NGUYỄN TRÂM YÊN**

## ABSTRACT

*The 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate cores has been successfully constructed in good yield via a two step sequence including the Stobbe condensation followed by cyclization starting from the commercially available 2-pyridinecarbaldehyde. The structure of the compound was fully confirmed by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, COSY, DEPT, HMBC, HSQC and MS spectra. The carboxylate moiety was then further aminolyzed using n-butylamine, benzylamine, cyclohexylamine and sec-butylamine to afford the corresponding 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide derivatives.*

**Keywords:** *4-Oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate; Stobbe condensation.*

## TÓM TẮT

*Cấu trúc core 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate được tổng hợp thành công với hiệu suất khá cao qua phương pháp hai bước bao gồm phản ứng ngưng tụ Stobbe tiếp theo là phản ứng ghép vòng từ tác chất ban đầu là 2-pyridinecarbaldehyde. Cấu trúc của hợp chất này được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại như <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, COSY, DEPT, HMBC, HSQC và MS. Từ cấu trúc core 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate, tiếp tục amino giải nhóm ethyl ester lần lượt bởi n-butylamine, benzylamine, cyclohexylamine và sec-butylamine tạo thành các dẫn xuất 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide tương ứng.*

**Từ khóa:** *4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate; phản ứng ngưng tụ Stobbe.*

# MỤC LỤC



	Trang
DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT.....	ix
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	xi
DANH MỤC CÁC HÌNH .....	xiii
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ .....	xiv
DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC .....	xvi
MỞ ĐẦU .....	1
<i>Chương Một</i> TỔNG QUAN.....	3
1.1 DẪN XUẤT QUINOLIZINE .....	3
1.1.1 Giới thiệu về quinolizine .....	3
1.1.2 Các công trình nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất quinolizine.....	3
1.1.3 Hoạt tính sinh học và khả năng ứng dụng .....	7
1.2 PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ STOBBE.....	9
<i>Chương Hai</i> NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	13
2.1 NỘI DUNG NGHIÊN CỨU .....	13
2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	14
<i>Chương Ba</i> THỰC NGHIỆM.....	15
3.1 PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU .....	15
3.1.1 Hóa chất .....	15
3.1.2 Thiết bị và dụng cụ.....	15
3.2 TỔNG HỢP DẪN XUẤT ETHYL 4-OXO-4H-QUINOLIZINE-2-CARBOXYLATE (3a).....	16
3.2.1 Tổng hợp diethyl succinate .....	16
3.2.2 Tổng hợp ( <i>E</i> )-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (2a).....	16

3.2.3 Tổng hợp ethyl 4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxylate (3a).....	17
3.3 TỔNG HỢP DẪN XUẤT 4-OXO-4 <i>H</i> -QUINOLIZINE-2-CARBOXAMIDE .....	18
3.3.1 Tổng hợp <i>N</i> -butyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4a) .....	18
3.3.2 Tổng hợp <i>N</i> -benzyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4b) .....	18
3.3.3 Tổng hợp <i>N</i> -cyclohexyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4c).....	19
3.3.4 Tổng hợp <i>N</i> -sec-butyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4d) .....	19
<i>Chương Bốn</i> KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN .....	20
4.1 TỔNG HỢP DẪN XUẤT ETHYL 4-OXO-4 <i>H</i> -QUINOLIZINE-2-CARBOXYLATE (3a).....	20
4.1.1 Tổng hợp ( <i>E</i> )-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (2a).....	20
4.1.1.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (2a) .....	21
4.1.1.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (2a) .....	24
4.1.2 Tổng hợp ethyl 4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxylate (3a).....	25
4.1.2.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (3a) .....	27
4.1.2.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (3a).....	30
4.2 TỔNG HỢP DẪN XUẤT 4-OXO-4 <i>H</i> -QUINOLIZINE-2-CARBOXAMIDE .....	32
4.2.1 Tổng hợp <i>N</i> -butyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4a).....	32
4.2.1.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (4a) .....	33
4.2.1.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (4a).....	35
4.2.2 Tổng hợp <i>N</i> -benzyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4b) .....	37
4.2.2.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (4b) .....	38
4.2.2.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (4b).....	40
4.2.3 Tổng hợp <i>N</i> -cyclohexyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4c).....	42
4.2.3.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (4c) .....	43
4.2.3.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (4c) .....	45
4.2.4 Tổng hợp <i>N</i> -sec-butyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4d) .....	47

4.2.4.1 <i>Xác định cấu trúc sản phẩm (4d)</i> .....	48
4.2.4.2 <i>Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (4d)</i> .....	50
4.3 KẾT QUẢ THỬ HOẠT TÍNH SINH HỌC .....	52
KẾT LUẬN .....	53
KIẾN NGHỊ.....	54
TÀI LIỆU THAM KHẢO .....	55
PHỤ LỤC	

# DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

---❧❧❧❧❧❧---

Từ viết tắt	Từ viết đầy đủ
Ac <sub>2</sub> O	Acetic anhydride
CDCl <sub>3</sub>	Deuterated chloroform
<sup>13</sup> C-NMR	Carbon (13) Nuclear Magnetic Resonance
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Doublet
dd	Doublet of doublet
DEPT	Detortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Dimethyl sulfoxide
EtOAc	Ethyl acetate
g	Gam
<sup>1</sup> H-NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	Hertz
<i>J</i>	Coupling constant
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
m	Multiplet
mL	Mililit
MS	Mass Spectrometry
IR	Infrared spectroscopy
PE	Petroleum ether
ppm	Parts per million
<i>R<sub>f</sub></i>	Retention factor
s	Singlet
t	Triplet
<i>t</i> -BuOK	Potassium <i>tert</i> -butylate
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Buthanol



TQ	Trung Quốc
TLC	Thin Layer Chromatography
$\delta$	Chemical shift

# DANH MỤC CÁC BẢNG



	Trang
<b>Bảng 1.</b> Một số dẫn xuất quinolizine có hoạt tính sinh học .....	8
<b>Bảng 2.</b> Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm (2a) .....	22
<b>Bảng 3.</b> Dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của sản phẩm (2a) .....	22
<b>Bảng 4.</b> Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp ( <i>E</i> )-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (2a) .....	24
<b>Bảng 5.</b> Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ , $^{13}\text{C-NMR}$ , COSY và HMBC của sản phẩm (3a) .....	28
<b>Bảng 6.</b> Dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT của sản phẩm (3a) .....	28
<b>Bảng 7.</b> Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp ethyl 4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxylate (3a).....	31
<b>Bảng 8.</b> Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm (4a) .....	34
<b>Bảng 9.</b> Dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của sản phẩm (4a) .....	34
<b>Bảng 10.</b> Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp <i>N</i> -butyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4a) .....	36
<b>Bảng 11.</b> Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm (4b) .....	39
<b>Bảng 12.</b> Dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của sản phẩm (4b) .....	39
<b>Bảng 13.</b> Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp <i>N</i> -benzyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4b) .....	41
<b>Bảng 14.</b> Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm (4c) .....	44
<b>Bảng 15.</b> Dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của sản phẩm (4c) .....	44
<b>Bảng 16.</b> Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp <i>N</i> -cyclohexyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4c) .....	46
<b>Bảng 17.</b> Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm (4d) .....	49
<b>Bảng 18.</b> Dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của sản phẩm (4d) .....	49

<b>Bảng 19.</b> Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp <i>N</i> - <i>sec</i> -butyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide (4d) .....	51
<b>Bảng 20.</b> Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn.....	52

# DANH MỤC CÁC HÌNH



	Trang
<b>Hình 1.</b> Sắc ký bản mỏng tổng hợp (2a) .....	21
<b>Hình 2.</b> Sản phẩm (2a) .....	21
<b>Hình 3.</b> Sắc ký bản mỏng tổng hợp (3a) .....	26
<b>Hình 4.</b> Sản phẩm (3a) .....	26
<b>Hình 5.</b> Sắc ký bản mỏng tổng hợp (4a) .....	33
<b>Hình 6.</b> Sản phẩm (4a) .....	33
<b>Hình 7.</b> Sắc ký bản mỏng tổng hợp (4b) .....	37
<b>Hình 8.</b> Sản phẩm (4b) .....	38
<b>Hình 9.</b> Sắc ký bản mỏng tổng hợp (4c) .....	42
<b>Hình 10.</b> Sản phẩm (4c) .....	43
<b>Hình 11.</b> Sắc ký bản mỏng tổng hợp (4d) .....	47
<b>Hình 12.</b> Sản phẩm (4d) .....	48

# DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ



	Trang
<b>Sơ đồ 1.</b> Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-methoxy-4 <i>H</i> -quinolizine .....	4
<b>Sơ đồ 2.</b> Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng but-1-yn-3-one .....	4
<b>Sơ đồ 3.</b> Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng ethyl orthoformate .....	4
<b>Sơ đồ 4.</b> Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng ethoxymethylene.....	5
<b>Sơ đồ 5.</b> Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng dẫn xuất malonate .....	5
<b>Sơ đồ 6.</b> Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng ketene và diketene .....	6
<b>Sơ đồ 7.</b> Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng hợp chất methylene được hoạt hóa .....	6
<b>Sơ đồ 8.</b> Quy trình tổng hợp ethyl 4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-3-carboxylate .....	7
<b>Sơ đồ 9.</b> Quy trình và cơ chế tổng hợp methyl 3-cyano-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-1- carboxylate .....	7
<b>Sơ đồ 10.</b> Phản ứng ngưng tụ Stobbe tổng quát.....	9
<b>Sơ đồ 11.</b> Cơ chế phản ứng ngưng tụ Stobbe.....	10
<b>Sơ đồ 12.</b> Phản ứng Stobbe ở giai đoạn trung gian.....	11
<b>Sơ đồ 13.</b> Cơ chế ghép vòng sản phẩm ngưng tụ Stobbe đối với aldehyde thơm .....	11
<b>Sơ đồ 14.</b> Phản ứng tổng hợp dẫn xuất juglone .....	11
<b>Sơ đồ 15.</b> Phản ứng tổng hợp ethyl 4-acetoxy-5,6,8-trimethoxynaphthalene-2- carboxylate .....	12
<b>Sơ đồ 16.</b> Quy trình tổng hợp khung quinolizinone từ tác chất 2-pyridinecarbaldehyde .....	13
<b>Sơ đồ 17.</b> Quy trình tổng hợp dẫn xuất 4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide.....	14
<b>Sơ đồ 18.</b> Cơ chế phản ứng tổng hợp (2a) .....	23
<b>Sơ đồ 19.</b> Cơ chế ghép vòng hình thành sản phẩm (3a).....	29

# DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC



## **PHỤ LỤC 1. CÁC PHỔ CỦA (E)-3-(ETHOXYCARBONYL)-4-(PYRIDIN-2-YL)BUT-3-ENOIC ACID (2a) .....PL1**

Phụ lục 1.1	Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (2a).....	PL1
Phụ lục 1.2	Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (2a).....	PL2
Phụ lục 1.3	Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (2a).....	PL3
Phụ lục 1.4	Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (2a) (dẫn rộng).....	PL4
Phụ lục 1.5	Phổ DEPT của (2a) .....	PL5

## **PHỤ LỤC 2. CÁC PHỔ CỦA ETHYL 4-OXO-4H-QUINOLIZINE-2-CARBOXYLATE (3a) .....PL6**

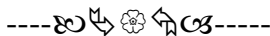
Phụ lục 2.1	Phổ IR của (3a) .....	PL6
Phụ lục 2.2	Phổ MS của (3a).....	PL7
Phụ lục 2.3	Phổ MS của (3a).....	PL8
Phụ lục 2.4	Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (3a).....	PL9
Phụ lục 2.5	Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (3a) (dẫn rộng).....	PL10
Phụ lục 2.6	Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (3a).....	PL11
Phụ lục 2.7	Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (3a) (dẫn rộng).....	PL12
Phụ lục 2.8	Phổ DEPT của (3a).....	PL13
Phụ lục 2.9	Phổ HMBC của (3a).....	PL14
Phụ lục 2.10	Phổ HMBC của (3a) (dẫn rộng lần 1).....	PL15
Phụ lục 2.11	Phổ HMBC của (3a) (dẫn rộng lần 2).....	PL16
Phụ lục 2.12	Phổ HSQC của (3a).....	PL17
Phụ lục 2.13	Phổ HSQC của (3a) (dẫn rộng lần 1).....	PL18
Phụ lục 2.14	Phổ HSQC của (3a) (dẫn rộng lần 2).....	PL19
Phụ lục 2.15	Phổ COSY của (3a).....	PL20
Phụ lục 2.16	Phổ COSY của (3a) (dẫn rộng).....	PL21

<b>PHỤ LỤC 3. CÁC PHỔ CỦA <i>N</i>-BUTYL-4-OXO-4<i>H</i>-QUINOLIZINE-2-CARBOXAMIDE (4a)</b> .....	<b>PL21</b>
Phụ lục 3.1 Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (4a) .....	PL22
Phụ lục 3.2 Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (4a) (dẫn rộng lần 1) .....	PL23
Phụ lục 3.3 Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (4a) (dẫn rộng lần 2) .....	PL24
Phụ lục 3.4 Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (4a).....	PL25
Phụ lục 3.5 Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (4a) (dẫn rộng lần 1).....	PL26
Phụ lục 3.6 Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (4a) (dẫn rộng lần 2).....	PL27
Phụ lục 3.7 Phổ DEPT của (4a) .....	PL28
Phụ lục 3.8 Phổ DEPT của (4a) (dẫn rộng).....	PL29
<b>PHỤ LỤC 4. CÁC PHỔ CỦA <i>N</i>-BENZYL-4-OXO-4<i>H</i>-QUINOLIZINE-2-CARBOXAMIDE (4b)</b> .....	<b>PL30</b>
Phụ lục 4.1 Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (4b) .....	PL30
Phụ lục 4.2 Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (4b) (dẫn rộng).....	PL31
Phụ lục 4.3 Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (4b) .....	PL32
Phụ lục 4.4 Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (4b) (dẫn rộng lần 1).....	PL33
Phụ lục 4.5 Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (4b) (dẫn rộng lần 2).....	PL34
Phụ lục 4.6 Phổ DEPT của (4b) .....	PL35
Phụ lục 4.7 Phổ DEPT của (4b) (dẫn rộng) .....	PL36
<b>PHỤ LỤC 5. CÁC PHỔ CỦA <i>N</i>-CYCLOHEXYL-4-OXO-4<i>H</i>-QUINOLIZINE-2-CARBOXAMIDE (4c)</b> .....	<b>PL37</b>
Phụ lục 5.1 Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (4c).....	PL37
Phụ lục 5.2 Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (4c) (dẫn rộng lần 1) .....	PL38
Phụ lục 5.3 Phổ <sup>1</sup> H-NMR của (4c) (dẫn rộng lần 2) .....	PL39
Phụ lục 5.4 Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (4c).....	PL40
Phụ lục 5.5 Phổ <sup>13</sup> C-NMR của (4c) (dẫn rộng).....	PL41
Phụ lục 5.6 Phổ DEPT của (4c) .....	PL42
Phụ lục 5.7 Phổ DEPT của (4c) (dẫn rộng).....	PL43
<b>PHỤ LỤC 6. CÁC PHỔ CỦA <i>N</i>-<i>sec</i>-BUTYL-4-OXO-4<i>H</i>-QUINOLIZINE-2-CARBOXAMIDE (4d)</b> .....	<b>PL44</b>

Phụ lục 6.1	Phổ $^1\text{H-NMR}$ của (4d) .....	PL44
Phụ lục 6.2	Phổ $^1\text{H-NMR}$ của (4d) (dãn rộng lần 1).....	PL45
Phụ lục 6.3	Phổ $^1\text{H-NMR}$ của (4d) (dãn rộng lần 2).....	PL46
Phụ lục 6.4	Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của (4d) .....	PL47
Phụ lục 6.5	Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của (4d) (dãn rộng).....	PL48
Phụ lục 6.6	Phổ DEPT của (4d) .....	PL49



## MỞ ĐẦU



Từ lâu con người đã phân lập ra những hợp chất thiên nhiên từ cây cỏ và động vật, từ đó tinh chế thành các hợp chất tinh khiết và đã được sử dụng để làm thuốc chữa bệnh. Thông qua các hợp chất này các nhà khoa học cũng đã tìm thấy mối liên hệ giữa cấu trúc hóa học, nhóm chức, bộ khung và tác dụng sinh lý của chúng. Điều này đã trở thành xu hướng mới và thúc đẩy các nhà khoa học nghiên cứu tổng hợp toàn phần và bán tổng hợp, qua quá trình đó cũng đã phát minh ra nhiều phương pháp tổng hợp mới đem lại hiệu quả cao, tổng hợp nên nhiều hợp chất mới có hoạt tính sinh học cao, có khả năng chống lại các căn bệnh nguy hiểm đang ảnh hưởng trực tiếp đến tính mạng con người, cũng như phục vụ tốt hơn các nhu cầu thiết yếu của con người trong cuộc sống hiện đại. Bên cạnh các phương pháp tổng hợp tinh vi hiện đại, thì các phương pháp tổng hợp cơ bản nhằm tạo ra các hợp chất đơn giản nhưng có hoạt tính sinh học cao vẫn đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu.

Các hợp chất dị vòng thơm là cấu trúc quan trọng hiện diện nhiều trong các hợp chất alkaloid có nguồn gốc tự nhiên hoặc do tổng hợp và được ứng dụng làm dược liệu, hóa chất nông nghiệp hoặc mỹ phẩm. Trong số đó, các hợp chất dị vòng thơm như quinoline, isoquinoline hay quinolizine đã được chứng minh có nhiều tiềm năng về hoạt tính sinh học và được sử dụng cho việc thiết kế tổng hợp nhiều hợp chất với các tính chất dược lý khác nhau. Dẫn xuất từ các hợp chất dị vòng thơm này với những hoạt tính sinh học đáng chú ý như kháng viêm, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng sốt rét, kháng ung thư,...đặc biệt khả năng kháng HIV đã được các nhà hóa học nghiên cứu tổng hợp qua việc ứng dụng các phản ứng như Skraup, Dobner-Miller, Combes, Bischler-Napieralski, ... từ chất nền ban đầu là dẫn xuất của amine thơm hay các  $\alpha$ -picoline đã được hoạt hóa.

Nhằm tìm ra nhóm hoạt chất mới có cấu trúc cơ bản dựa trên khung sườn quinolizine có tiềm năng về hoạt tính sinh học...chúng tôi tiến hành đề tài ***“Nghiên cứu xây dựng quy trình tổng hợp một vài dẫn xuất quinolizine”***.

❖ **Mục đích nghiên cứu của đề tài**

Ứng dụng phản ứng ngưng tụ Stobbe tiếp theo là phản ứng ghép vòng cho trường hợp aldehyde dị vòng thơm chứa nitơ để tổng hợp các cấu trúc chứa khung sườn quinolizine nhằm tìm ra hướng mới tổng hợp các hợp chất có tiềm năng về hoạt tính sinh học.

❖ **Nội dung nghiên cứu của đề tài**

Tổng hợp cấu trúc core 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxylate từ tác chất ban đầu là 2-pyridinecarbaldehyde trên cơ sở áp dụng phương pháp tổng hợp qua hai bước gồm phản ứng ngưng tụ Stobbe tiếp theo là phản ứng ghép vòng.

Thực hiện phản ứng amide hóa lần lượt với *n*-butylamine, benzylamine, cyclohexylamine và *sec*-butylamine tạo thành bốn dẫn xuất mới 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide tương ứng.

❖ **Ý nghĩa khoa học của đề tài**

Kết quả của đề tài góp phần trong việc phát triển hướng nghiên cứu mới tổng hợp các dẫn xuất mới mang cấu trúc core 4-oxo-4*H*-quinolizine có tiềm năng về hoạt tính sinh học.

## Chương Một

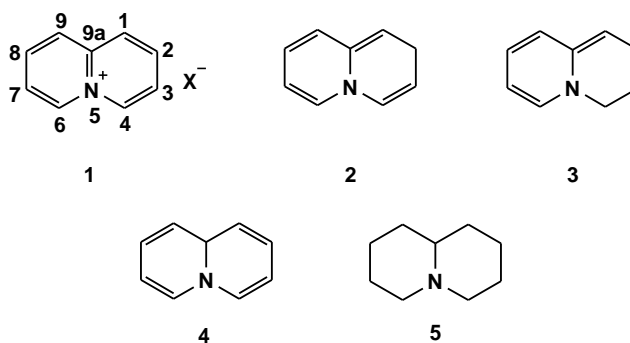
# TỔNG QUAN



## 1.1 DẪN XUẤT QUINOLIZINE

### 1.1.1 Giới thiệu về quinolizine

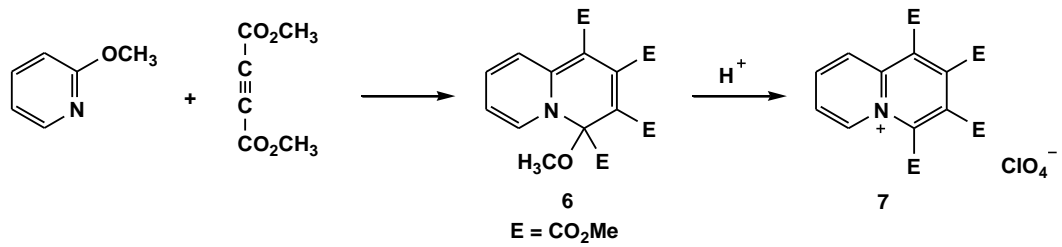
Theo mức độ bất bão hòa, hệ thống hai vòng thơm ngưng tụ với cầu nối nitơ có thể phân loại thành các dẫn xuất của quinolizinium (1), quinolizine (2-4) và quinolizidine (5). Các ion quinolizinium (1) là hệ thống dị vòng thơm mới nhất thuộc họ benzenoid. Các đặc tính của hệ thống dị vòng này đang được nghiên cứu. Hệ thống vòng quinolizine có thể tồn tại ở ba dạng hõ biến, cụ thể là 2*H*-quinolizine (2), 4*H*-quinolizine (3), và 9*aH*-quinolizine (4)<sup>[17]</sup>.



### 1.1.2 Các công trình nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất quinolizine

Một số lượng lớn các công trình nghiên cứu về phản ứng đóng vòng giữa pyridine hoặc các dẫn xuất từ pyridine và các acetylenic ester hình thành dẫn xuất quinolizine đã được công bố<sup>[5]</sup>.

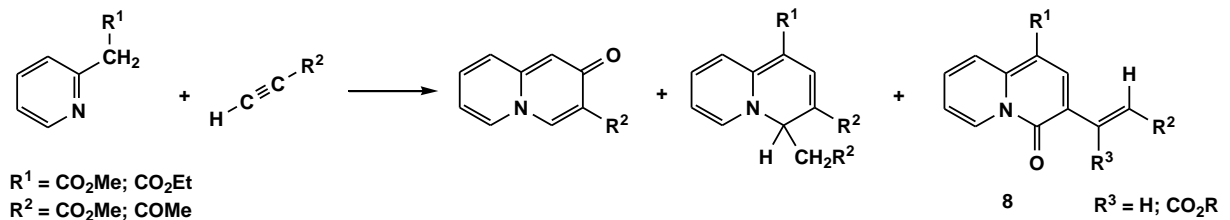
Năm 1968, Acheson và Robinson đã công bố nghiên cứu tổng hợp 4-methoxy-4*H*-quinolizine (6), sau đó chuyển hóa thành muối tetraethoxycarbonylquinolizinium (7)<sup>[45]</sup> (Sơ đồ 1).



### Sơ đồ 1. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-methoxy-4H-quinolizine

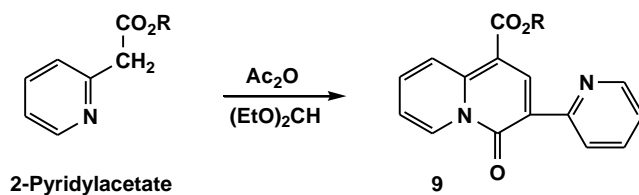
Nhiều công trình nghiên cứu tổng hợp 4-quinolizone đã được công bố, trong đó hầu hết các phản ứng đều sử dụng tác chất ban đầu là các  $\alpha$ -picoline đã hoạt hóa.

Năm 1975, Acheson và Woollard đã thực hiện phản ứng đóng vòng từ tác chất ban đầu là  $\alpha$ -picoline được hoạt hóa với but-1-yn-3-one hình thành nhiều dẫn xuất quinolizine, trong đó có dẫn xuất 4-quinolizone (**8**)<sup>[46]</sup> (Sơ đồ 2).



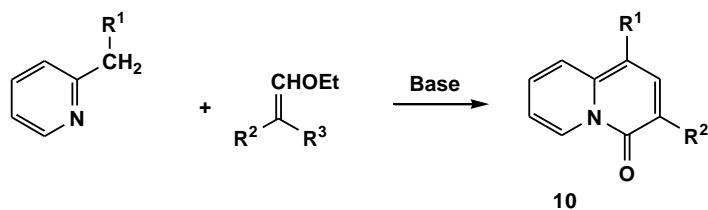
### Sơ đồ 2. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng but-1-yn-3-one

Bên cạnh đó, dẫn xuất 3-(2-pyridyl)-4-quinolizone (**9**) cũng được tổng hợp khi đun sôi hỗn hợp phản ứng gồm 2-pyridylacetate, ethyl orthoformate và acetic anhydride<sup>[28,48]</sup> (Sơ đồ 3).



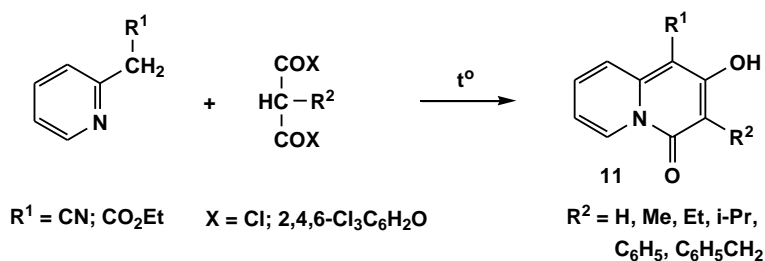
### Sơ đồ 3. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng ethyl orthoformate

Thêm vào đó, khi sử dụng dẫn xuất ethoxymethylene với nhóm methylene được hoạt hóa sẽ hình thành dẫn xuất 4-quinolizone (**10**) với hai nhóm thế ở vị trí 1 và 3 trên vòng quinolizone (Sơ đồ 4). Các nhóm hoạt hóa  $\alpha$ -picoline được đề nghị như nhóm ester<sup>[14,49]</sup>, cyano<sup>[29]</sup>, hoặc ketone<sup>[12,13,14]</sup>; nhóm thế trên ethoxymethylene có thể là ester<sup>[29,49]</sup>, nitro<sup>[12]</sup>, cyano<sup>[19]</sup>, ketone<sup>[13,29]</sup> hoặc 2-pyridyl<sup>[29]</sup>. Trong hầu hết các trường hợp, nhóm R<sup>2</sup> hoặc R<sup>3</sup> là nhóm ester, và nhóm ester này sẽ phản ứng với nguyên tử nitơ của vòng pyridine tạo vòng quinolizinone.



#### Sơ đồ 4. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng ethoxymethylene

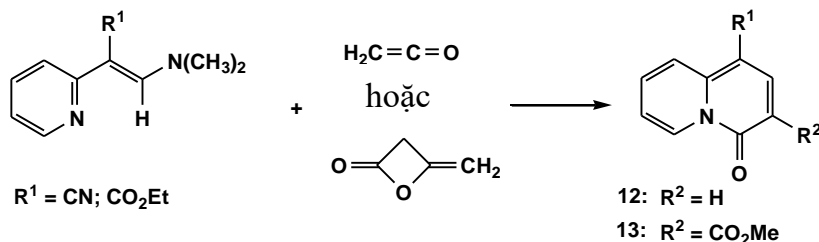
Mặt khác, một số dẫn xuất 2-hydroxy-4-quinolizone cũng được tổng hợp từ  $\alpha$ -picoline được hoạt hóa và malonyl chloride hoặc di-(2,4,6-trichlorophenyl)malonate<sup>[57,26]</sup> (Sơ đồ 5).



#### Sơ đồ 5. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng dẫn xuất malonate

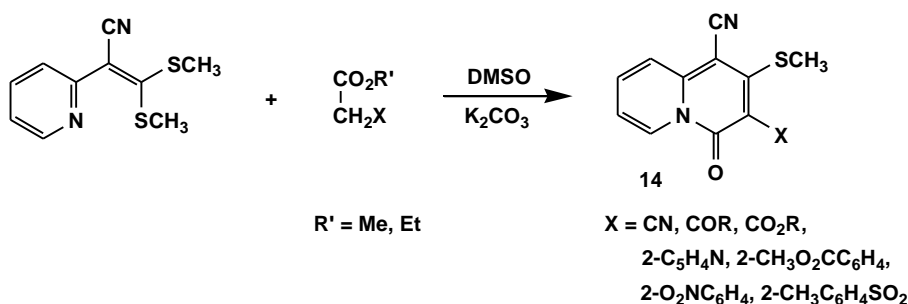
Đối với trường hợp  $\alpha$ -picoline được hoạt hóa thành các dẫn xuất dimethylaminomethylene khi phản ứng với ketene hoặc diketene hoặc với các dẫn xuất carboxylic acid khác cũng hình thành dẫn xuất 4-quinolizone với hai nhóm thế ở vị trí 1 và 3 trên vòng quinolizone. Cụ thể, đối với ketene sẽ tạo thành dẫn xuất

4-quinolizone (**12**) với nhóm thế ở vị trí số 1 trên vòng quinolizone, đối với trường hợp diketene sẽ tạo thành dẫn xuất 4-quinolizone (**13**) với nhóm acetyl ở vị trí số 3<sup>[53]</sup> (Sơ đồ 6).



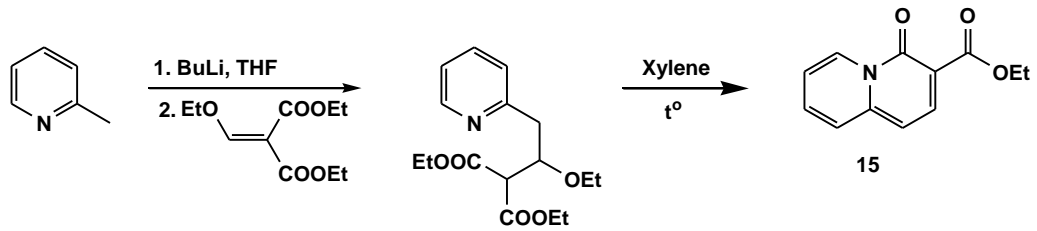
### Sơ đồ 6. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng ketene và diketene

Năm 1973, Kobayashi và cộng sự đã tổng hợp các dẫn xuất 2-methylthio-4-quinolizone (**14**) từ pyridylketene dithioacetal và hợp chất methylene được hoạt hóa<sup>[31]</sup> (Sơ đồ 7).



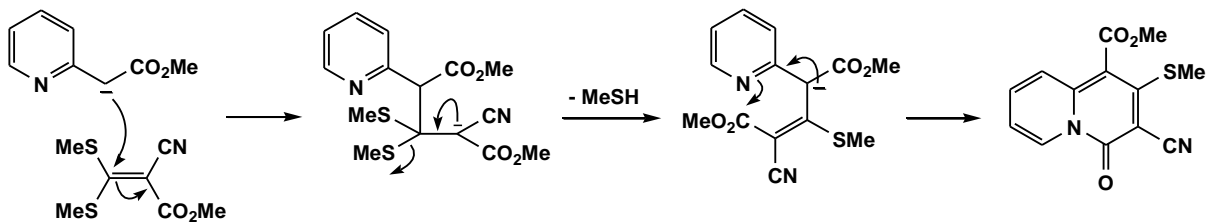
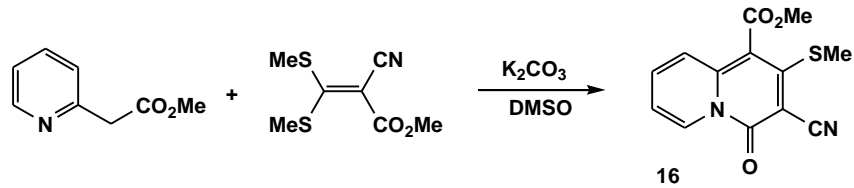
### Sơ đồ 7. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4-quinolizone sử dụng hợp chất methylene được hoạt hóa

Năm 2001, Otten, London và Levy đã công bố quy trình tổng hợp ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-3-carboxylate (**15**) từ tác chất ban đầu 2-methylpyridine<sup>[43]</sup> (Sơ đồ 8). Từ quy trình tổng hợp trên, Yi-Sheng Xu và cộng sự<sup>[62]</sup> đã tổng hợp nên nhiều dẫn xuất với các nhóm thế khác nhau.



**Sơ đồ 8. Quy trình tổng hợp ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-3-carboxylate**

Năm 2009, Kenichirou Yokota và cộng sự đã thực hiện phản ứng ngưng tụ giữa methyl 2-pyridylacetate với methyl bis(methylsulfanyl)methylene-cyanoacetate trong potassium carbonate tổng hợp nên methyl 3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate (**16**)<sup>[37]</sup> (Sơ đồ 9).



**Sơ đồ 9. Quy trình và cơ chế tổng hợp methyl 3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate**

**1.1.3 Hoạt tính sinh học và khả năng ứng dụng**

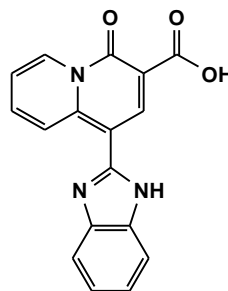
Các công trình nghiên cứu về hoạt tính sinh học của dẫn xuất quinolizine, đều đã khẳng định chúng có các hoạt tính sinh học đáng quý như khả năng kháng viêm, kháng khuẩn, kháng oxy hóa, kháng sốt rét, ... đặc biệt là khả năng kháng HIV<sup>[62]</sup>. Một số nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất quinolizine trên thế giới đã được công bố có hoạt tính sinh học được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1. Một số dẫn xuất quinolizine có hoạt tính sinh học**

Tên gọi	Công thức cấu tạo	Hoạt tính
<p><b>Ro-65-8815/001</b>  <i>N</i>-(4-(Diethylamino)benzyl)-8-(2-methoxyphenyl)-7-oxo-7<i>H</i>-thieno[2,3-<i>a</i>]quinolizine-10-carboxamide</p>		<p>Ức chế tổng hợp peptide-A<math>\beta</math> có liên quan tới bệnh Alzheimer<sup>[38]</sup></p>
<p><b>A86719.1</b>              8-((<i>S</i>)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-7-fluoro-9-methyl-4-oxo-4<i>H</i>-quinolizine-3-carboxylic acid hydrochloride</p>		<p>Kháng khuẩn, ức chế gyrase DNA của vi khuẩn<sup>[19]</sup></p>
<p>6-Amino-4,10-di-<i>m</i>-dinitrophenyl-8-oxo-1,9-propanoquinolizine-5,9-dicarbonitrile hydrochloride</p>	<p>Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-<i>m</i></p>	<p>Kháng khuẩn<sup>[21]</sup></p>
<p>8-Amino-6-oxocyclohexa[<i>c</i>]quinolizine-5,9-dicarbonitrile</p>		<p>Kháng khuẩn<sup>[21]</sup></p>
<p>8-Amino-6-thioxocyclohexa[<i>c</i>]quinolizine-5,9-dicarbonitrile</p>		<p>Kháng khuẩn<sup>[21]</sup></p>

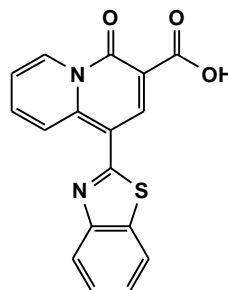


1-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-4-oxo-4*H*-quinolizine-3-carboxylic acid



Kháng HIV<sup>[62]</sup>

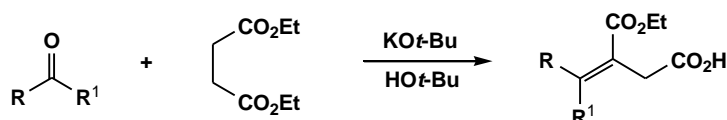
1-Benzothiazol-2-yl-4-oxo-4*H*-quinolizine-3-carboxylic acid



Kháng HIV<sup>[62]</sup>

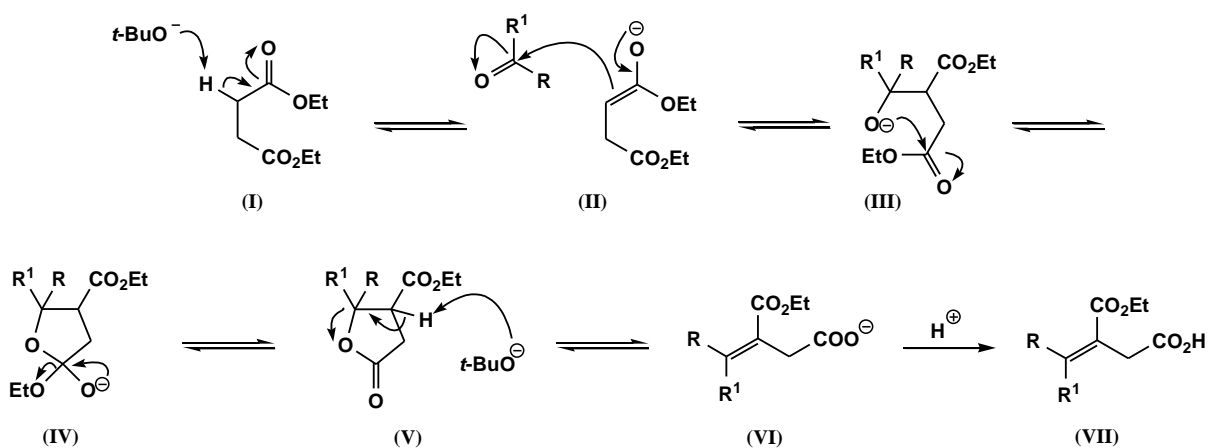
## 1.2 PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ STOBBE

Sự hình thành liên kết đôi C=C đóng vai trò quan trọng trong tổng hợp hữu cơ. Có nhiều phương pháp để hình thành liên kết đôi C=C như phản ứng tách theo cơ chế E1 hoặc E2 từ alcol và alkyl halide, phản ứng Bamford–Stevens, phản ứng McMurry, phản ứng Wittig,... Phương pháp tạo liên kết đôi C=C hiệu quả nữa đó là phản ứng ngưng tụ Stobbe. Năm 1893, Stobbe đã chứng minh rằng hỗn hợp giữa aldehyde hoặc ketone và diethyl succinate sử dụng một base mạnh sẽ tạo sản phẩm khác sản phẩm của phản ứng Claisen<sup>[34]</sup> (Sơ đồ 10).



Sơ đồ 10. Phản ứng ngưng tụ Stobbe tổng quát

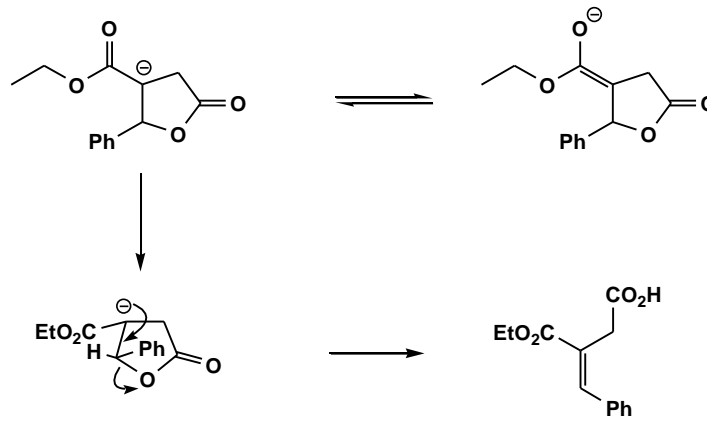
Cơ chế phản ứng ngưng tụ Stobbe được trình bày trong Sơ đồ 11.



### Sơ đồ 11. Cơ chế phản ứng ngưng tụ Stobbe

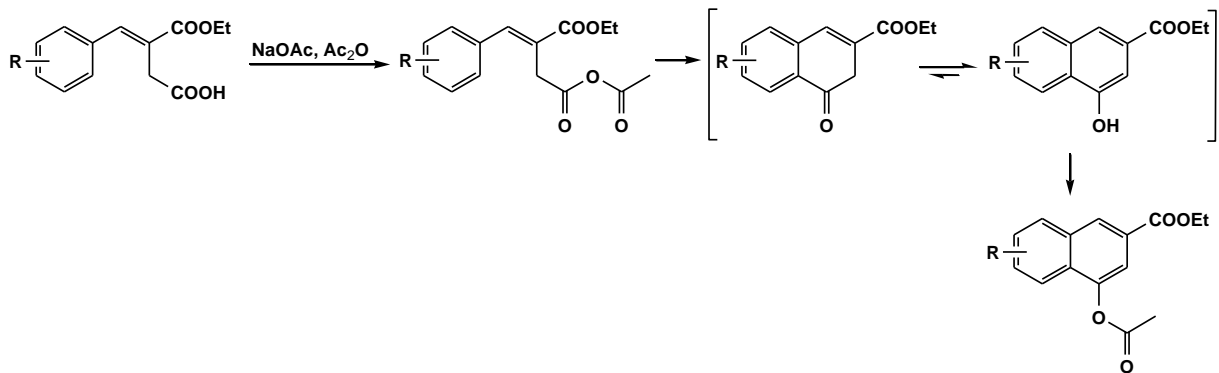
Cơ chế phản ứng ngưng tụ Stobbe gồm quá trình đóng vòng nội phân tử qua oxyanion trung gian (III) và kết quả là hình thành vòng lactone 5 cạnh (IV)<sup>[35]</sup>. Sản phẩm alkene (VII) được hình thành trong quá trình phản ứng qua sự tách  $\beta$  trong quá trình phân cắt vòng lactone. Quá trình mở vòng lactone có thể tạo ra hỗn hợp đồng phân *E*, *Z*, nhưng riêng đối với phản ứng ngưng tụ Stobbe giữa một aldehyde thơm với diethyl succinate cho thấy có sự chọn lọc lập thể khi chỉ cho cấu hình *E*. Cấu hình *E* hay *Z* của các hợp chất được phân biệt dựa trên phổ  $^1\text{H-NMR}$ . Cụ thể, proton olefinic trong cấu hình *E* xuất hiện khoảng 7,5 ppm, proton của cấu hình *Z* nằm ở vùng có tần số cao hơn khoảng 0,5-1,0 ppm. Độ dịch chuyển này là do hiệu ứng giảm chắn gây ra bởi nhóm carbonyl<sup>[6,33]</sup>.

Ưu điểm của phản ứng ngưng tụ Stobbe là chỉ tạo thành đồng phân *E*. Theo đề xuất của Zimmernan và cộng sự<sup>[64]</sup>, tính chọn lọc lập thể của phản ứng là do ảnh hưởng của cơ chế “overlap control”, tương tự phản ứng tách E2. Cơ chế của hiệu ứng “overlap control” gồm sự ổn định điện tích âm được hình thành trên carbon tứ cấp do sự tách proton bởi alkoxide (base  $t\text{-BuOK}$ ) (sơ đồ 12). Kết quả dẫn đến hình thành trạng thái chuyển tiếp song song và ngược bên (anti-periplanar), điều này không gây bất kỳ ảnh hưởng che khuất nào giữa hệ thống vòng thơm và nhóm ester, từ đó cho phép xen phủ tối đa để tạo thành hệ thống liên kết  $\pi$  bền vững.



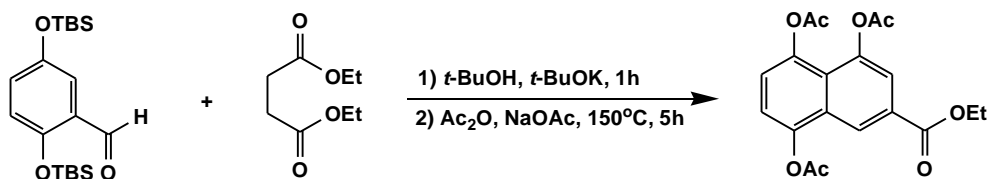
Sơ đồ 12. Phản ứng Stobbe ở giai đoạn trung gian

Điểm nổi bật của phản ứng ngưng tụ Stobbe là đối với các aldehyde thơm, phản ứng ngưng tụ Stobbe có thể ghép vòng ở giai đoạn tiếp theo hình thành hợp chất hữu cơ có khung sườn naphthalene (Sơ đồ 13).



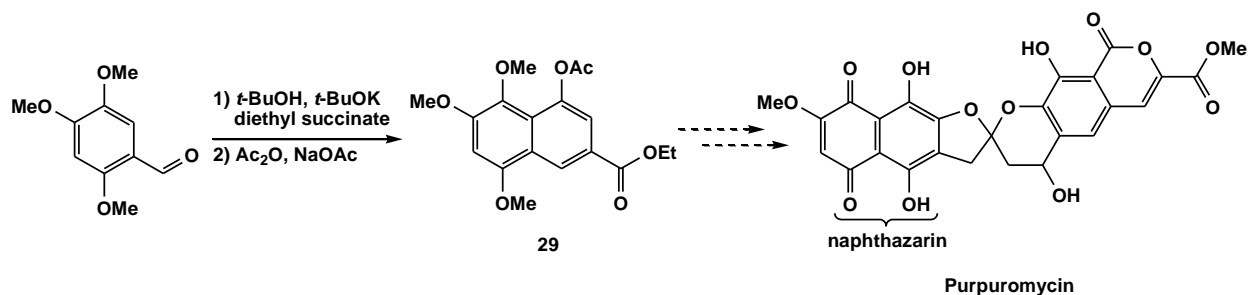
Sơ đồ 13. Cơ chế ghép vòng sản phẩm ngưng tụ Stobbe đối với aldehyde thơm

Năm 2002, Elias A. Couladouros và cộng sự đã sử dụng phản ứng chìa khóa là phản ứng ngưng tụ Stobbe-ghép vòng tổng hợp các dẫn xuất hydroxy của vòng naphthoquinone (gọi chung là juglone)<sup>[20]</sup> (Sơ đồ 14).



Sơ đồ 14. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất juglone

Năm 2008, Andrew N. Lowell và cộng sự cũng đã sử dụng phản ứng ngưng tụ Stobbe – ghép vòng tổng hợp dẫn xuất mang khung sườn naphthalene (**29**), từ đó tạo chất nền tổng hợp Purpuromycin<sup>[7]</sup> (Sơ đồ 15).



**Sơ đồ 15. Phản ứng tổng hợp ethyl 4-acetoxy-5,6,8-trimethoxynaphthalene-2-carboxylate**

Tuy nhiên, chưa có tài liệu công bố về việc ứng dụng phản ứng ngưng tụ Stobbe đối với trường hợp các aldehyde thơm dị vòng.

Chương Hai

NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU



2.1 NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

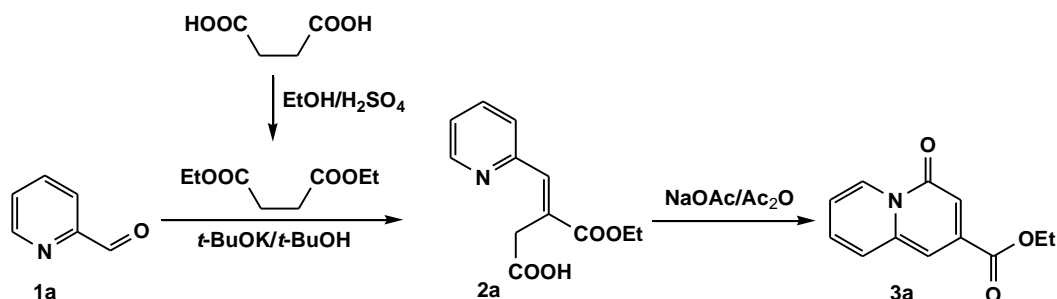
Đề tài được thực hiện nhằm đạt được 3 mục tiêu sau đây:

- Nghiên cứu phương pháp mới tổng hợp khung quinolizinone.
- Tổng hợp 4 dẫn xuất 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide.
- Đánh giá hoạt tính sinh học của 4 dẫn xuất amide tổng hợp được (hoạt tính kháng khuẩn, kháng oxy hóa, kháng sốt rét và độc tính đối với tế bào).

Để đạt được mục tiêu nghiên cứu trên, các nội dung nghiên cứu sau đây sẽ được triển khai:

+ Tổng hợp khung quinolizinone:

Phương pháp hai bước bao gồm sự ngưng tụ Stobbe/ghép vòng đã được áp dụng rất thành công đối với các aldehyde thơm để tổng hợp vòng naphthalene. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào công bố về việc áp dụng phương pháp này cho trường hợp các aldehyde thơm dị vòng. Trong đề tài này, các khung quinolizinone sẽ được tổng hợp từ tác chất. Quy trình tổng hợp được tóm tắt trong Sơ đồ 16.

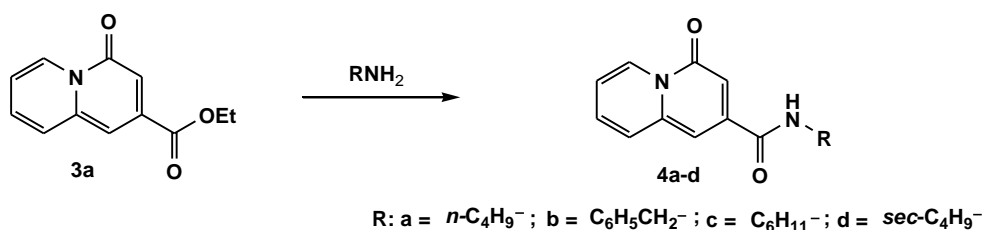


Sơ đồ 16. Quy trình tổng hợp khung quinolizinone từ tác chất 2-pyridinecarbaldehyde

Với trường hợp tác chất là 2-pyridinecarbaldehyde (**1a**), phản ứng ngưng tụ Stobbe được thực hiện giữa (**1a**) với diethyl succinate dưới tác dụng của *t*-BuOK tạo

carboxylic acid (**2a**). Nhóm carboxyl được kích hoạt nhờ tác động của hỗn hợp acetic anhydride ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) và  $\text{CH}_3\text{COONa}$  ( $\text{NaOAc}$ ) tạo thành mixed anhydride. Tác kích của tâm nitrogen thân hạch trên vòng pyridine vào carbon thân điện tử của nhóm carbonyl của anhydride tạo ra cấu trúc core 4-oxo-4*H*-quinolizine (**3a**) (Sơ đồ 16).

Từ cấu trúc core (**3a**), quá trình amino giải nhóm ethyl ester được thực hiện lần lượt với *n*-butylamine, benzylamine, cyclohexylamine và *sec*-butylamine tạo thành các dẫn xuất amide (**4a-d**) tương ứng (Sơ đồ 17).



Sơ đồ 17. Quy trình tổng hợp dẫn xuất 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide

## 2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Để đạt được mục tiêu và nội dung nghiên cứu trên, đề tài đã sử dụng các phương pháp sau:

- ❖ Các phản ứng được thực hiện bằng phương pháp đun hồi lưu cổ điển.
- ❖ Theo dõi quá trình phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) với thuốc thử hiện màu là dung dịch  $\text{KMnO}_4$ .
- ❖ Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột silica gel.
- ❖ Xác định cấu trúc sản phẩm bằng các phương pháp phân tích phổ hiện đại: IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT, HMBC, HSQC, MS.

Các yếu tố khảo sát trong mỗi giai đoạn tổng hợp gồm:

- Tỷ lệ mol tác chất
- Thời gian phản ứng
- Nhiệt độ phản ứng
- Lượng xúc tác (nếu có)

## Chương Ba

# THỰC NGHIỆM



## 3.1 PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU

### 3.1.1 Hóa chất

✧ *Hóa chất của Merck*

- 2-Pyridinecarbaldehyde
- Potassium *tert*-butylate
- *n*-Butylamine
- Benzylamine
- Cyclohexylamine
- *sec*-Butylamine
- Silica gel cỡ hạt 0,04-0,06 mm
- Bản mỏng tráng sẵn silica gel 60F254 độ dày 0,2mm

✧ *Hóa chất của Trung Quốc*

- Acid succinic
- Ethanol
- Ethyl acetate
- Petroleum ether 60-90
- Acetone
- Sodium acetate (CH<sub>3</sub>COONa)
- *tert*-Butanol
- Acid sulfuric (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)
- Sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>)
- Acid acetic (CH<sub>3</sub>COOH)
- Natri sulfate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

✧ *Hóa chất của Tây Ban Nha*

- Acetic anhydride

### 3.1.2 Thiết bị và dụng cụ

- Các thiết bị sử dụng trong quá trình tổng hợp gồm có
  - Máy cô quay HEIDOLPH
  - Máy khuấy từ gia nhiệt IKA
  - Cân điện tử GF-300

- Tủ sấy MEMMERT
- Máy tạo khí N<sub>2</sub>
- Phổ IR được đo trên máy BRUKER EQUINOX55
- Các phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, HSQC, HMBC, COSY được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz tại Viện Hóa học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Các dụng cụ thủy tinh dùng trong tổng hợp gồm có phễu chiết, phễu lọc, bộ chưng cất, bình quả lê, bộ dụng cụ đun hồi lưu, bình tam giác, ống sinh hàn, bình cầu cổ nhám, pipet, ống đong, cá từ, cốc thủy tinh,....

## 3.2 TỔNG HỢP DẪN XUẤT ETHYL 4-OXO-4H-QUINOLIZINE-2-CARBOXYLATE (3a)

### 3.2.1 Tổng hợp diethyl succinate<sup>[2]</sup>

Hỗn hợp gồm acid succinic (11,8 g, 0,1 mol), ethanol (23 g, 0,5 mol) và xúc tác H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98% (2 g, 15% mol so với acid succinic) được đun hồi lưu ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết với EtOAc (2×40 mL), rửa với dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa. Tiếp tục rửa dịch chiết EtOAc nhiều lần với nước cất đến pH = 7. Cuối cùng dịch chiết hữu cơ được rửa với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi thu được sản phẩm là chất lỏng không màu (14,01 g, hiệu suất 80,5%). R<sub>f</sub> = 0,67 (PE:EtOAc = 2:3).

### 3.2.2 Tổng hợp (*E*)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (2a)

Thêm từ từ dung dịch gồm *t*-BuOK (1,12 g, 10 mmol) trong *t*-BuOH (25 mL) vào bình cầu chứa hỗn hợp gồm 2-pyridinecarbaldehyde (0,535 g, 5 mmol) và diethyl succinate (1,74 g, 10 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí N<sub>2</sub>, ở 50°C trong 2 giờ. Acid hóa hỗn hợp sau phản ứng bằng dung dịch CH<sub>3</sub>COOH 15% (30 mL). Hỗn hợp sau phản ứng được chiết với EtOAc (3×30 mL), trung hòa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa, rửa lại nhiều lần bằng nước cất đến khi dịch chiết EtOAc trung tính (pH = 7). Tiếp tục rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica



gel, PE:EtOAc = 2:1) thu được chất rắn kết tinh màu vàng (0,79 g, 67%);  $R_f = 0,33$  (PE:EtOAc = 1:2);  $t^{nc} = 231-233^\circ\text{C}$ .

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 8,64 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, **CH**); 7,96-7,93 (m, 1H, **CH**); 7,87 (s, 1H, **CH**); 7,55 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, **CH**); 7,49 (q,  $J = 4,2$  Hz, 1H, **CH**); 4,34 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $-\text{CO}-\text{CH}_2$ ); 3,7 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 1,38 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 170,07 ( $-\text{CO}-$ ); 166,22 ( $-\text{CO}-$ ); 152,2 (**CH**); 147,69 (**CH**); 138,87 ( $-\text{CH}=\text{C}<$ ); 136,84 (**CH**); 131,43 ( $-\text{CH}=\text{C}<$ ); 126,64 (**CH**); 124,61 (**CH**); 62,00 ( $-\text{OCOCH}_2$ ); 36,02 ( $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 14,16 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### 3.2.3 Tổng hợp ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate (3a)

Khuấy hỗn hợp gồm **2a** (0,235 g, 1 mmol), NaOAc (0,033 g, 0,4 mmol) và  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0,3 mL, 3 mmol) trong môi trường khí  $\text{N}_2$  ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Hỗn hợp sau phản ứng được trung hòa bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa, chiết với EtOAc ( $3 \times 20$  mL), rửa lại nhiều lần bằng nước cất đến khi dịch chiết EtOAc trung tính ( $\text{pH} = 7$ ), tiếp tục rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc, cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, PE:EtOAc = 4:1) thu được chất rắn kết tinh màu vàng (0,153 g, 71%);  $R_f = 0,48$  (PE:EtOAc = 1:2);  $t^{nc} = 155-157^\circ\text{C}$ .

Phổ MS: (m/z) 218.081  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 9,17 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, **CH**); 7,62 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, **CH**); 7,45 (q,  $J = 5,17$  Hz, 1H, **CH**); 7,27 (s, 1H, **CH**); 7,22 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz, **CH**); 7,14-7,11 (m, 1H, **CH**); 4,43 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 1,43 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ): 165,28 ( $\text{O}=\text{CO}-$ ); 158,61 ( $>\text{C}=\text{O}$ ); 142,49 ( $>\text{C}<$ ); 138,79 ( $>\text{C}<$ ); 130,23 (**CH**); 127,64 (**CH**); 126,57 (**CH**); 116,34 (**CH**); 108,72 (**CH**); 102,67 (**CH**); 61,99 ( $-\text{CH}_2-$ ); 14,2 ( $-\text{CH}_3$ ).

### 3.3 TỔNG HỢP DẪN XUẤT 4-OXO-4H-QUINOLIZINE-2-CARBOXAMIDE

#### 3.3.1 Tổng hợp *N*-butyl-4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide (4a)

Khuấy hỗn hợp gồm **3a** (0,109 g, 0,5 mmol) và butylamine (0,183 g, 2,5 mmol) trong môi trường khí N<sub>2</sub>, ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh, kết tinh lại trong EtOAc thu được chất rắn màu vàng (0,099 g, 81%); R<sub>f</sub> = 0,21 (EtOAc); t<sup>nc</sup> = 301-303°C.

Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 8,97 (d, J = 7 Hz, 1H, CH); 8,69 (t, J = 5,25 Hz, 1H, N-H); 7,87 (d, J = 9 Hz, 1H, CH); 7,61-7,58 (m, 1H, CH); 7,28-7,25 (m, 1H, CH); 7,19 (s, 1H, CH); 6,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H, CH); 3,26 (q, J = 6,67 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-); 1,54-1,48 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 1,36-1,28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 0,89 (t, J = 7,25 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 164,81 (>C=O); 157,42 (>C=O); 143,15 (>C<); 142,39 (>C<); 130,99 (CH); 126,57 (CH); 116,78 (CH); 104,73 (CH); 101,07 (CH); 39,00 (-CH<sub>2</sub>-); 31,01 (-CH<sub>2</sub>-); 19,65 (-CH<sub>2</sub>-); 13,71 (-CH<sub>3</sub>).

#### 3.3.2 Tổng hợp *N*-benzyl-4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide (4b)

Khuấy hỗn hợp gồm **3a** (0,109 g, 0,5 mmol) và benzylamine (0,161 g, 1,5 mmol) trong môi trường khí N<sub>2</sub>, ở 160°C trong 5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh, kết tinh lại trong EtOAc thu được chất rắn màu vàng (0,095 g, 70%); R<sub>f</sub> = 0,24 (EtOAc); t<sup>nc</sup> = 331-333°C.

Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 9,31 (t, J = 5,25 Hz, 1H, N-H); 8,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H, CH); 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H, CH); 7,61 (t, J = 7,75 Hz, 1H, CH); 7,34-7,20 (m, 7H, CH); 6,85 (s, 1H, CH); 4,49 (d, J = 6 Hz, 2H, CH).

Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 171,37 (>C=O); 164,98 (>C=O); 157,38 (>C<); 142,43 (>C<); 139,13 (>C<); 131,05 (CH); 128,32 (CH); 128,20 (CH); 127,28 (CH); 127,12 (CH); 126,86 (CH); 126,64 (CH); 126,58 (CH); 116,82 (CH); 104,75 (CH); 101,02 (CH); 42,80 (-CH<sub>2</sub>-).

### 3.3.3 Tổng hợp *N*-cyclohexyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (4c)

Khuấy hỗn hợp gồm **3a** (0,109 g, 0,5 mmol) và cyclohexylamine (0,149 g, 1,5 mmol) trong môi trường khí N<sub>2</sub>, ở 150°C trong 5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh, kết tinh lại trong EtOAc thu được chất rắn màu vàng (0,104 g, 75%); R<sub>f</sub> = 0,28 (EtOAc); t<sup>nc</sup> = 361-363°C.

Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 8,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H, CH); 8,47 (d, J = 8 Hz, 1H, N-H); 7,89 (d, J = 9 Hz, 1H, CH); 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH); 7,26 (t, J = 7 Hz, 1H, CH); 7,19 (s, 1H, CH); 6,80 (s, 1H, CH); 3,75 (t, J = 3,75 Hz, 1H, N-CH); 1,81 (s, 2H, CH); 1,73 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH); 1,61 (d, J = 12,5 Hz, 1H, CH); 1,36-1,26 (m, 4H, CH); 1,14 (t, J = 10,5 Hz, 1H, CH).

Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 164,02 (>C=O); 157,38 (>C=O); 143,34 (>C<); 142,31 (>C<); 130,87 (CH); 126,50 (CH); 116,68 (CH); 104,88 (CH); 101,08 (CH); 48,63 (CH); 32,16 (-CH<sub>2</sub>-); 25,18 (-CH<sub>2</sub>-); 24,83 (-CH<sub>2</sub>-).

### 3.3.4 Tổng hợp *N*-sec-butyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (4d)

Khuấy hỗn hợp gồm **3a** (0,109 g, 0,5 mmol) và sec-butylamine (0,183 g, 2,5 mmol) trong môi trường khí N<sub>2</sub>, ở 90°C trong 10 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh, kết tinh lại trong EtOAc thu được chất rắn màu vàng (0,095 g, 78%); R<sub>f</sub> = 0,33 (EtOAc); t<sup>nc</sup> = 286-288°C.

Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 8,98 (d, J = 2,67 Hz, 1H, CH); 8,41 (d, J = 8 Hz, 1H, N-H); 7,89 (d, J = 9 Hz, 1H, CH); 7,62-7,59 (m, 1H, CH); 7,28-7,25 (m, 1H, CH); 7,20 (d, J = 1 Hz, 1H, CH); 6,80 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CH); 3,94-3,89 (m, 1H, N-CH); 1,57-1,47 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>); 0,87 (t, J = 7,25 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 164,30 (>C=O); 157,35 (>C=O); 143,37 (>C<); 142,31 (>C<); 130,85 (CH); 126,48 (CH); 116,63 (CH); 104,80 (CH); 101,02 (CH); 46,71 (CH); 28,63 (-CH<sub>2</sub>); 20,02 (-CH<sub>3</sub>); 10,63 (-CH<sub>3</sub>).

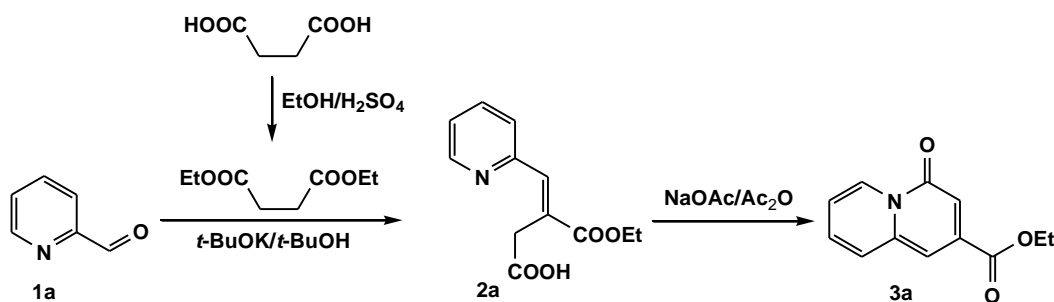
*Chương Bốn*

**KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN**



**4.1 TỔNG HỢP DẪN XUẤT ETHYL 4-OXO-4H-QUINOLIZINE-2-CARBOXYLATE (3a)**

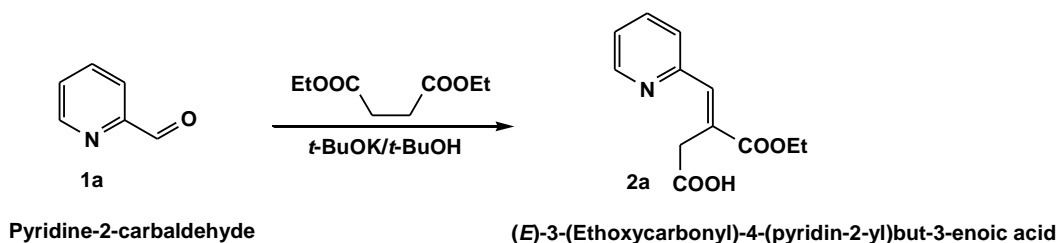
Dẫn xuất ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate (**3a**) được tổng hợp từ tác chất ban đầu là 2-pyridinecarbaldehyde theo sơ đồ sau:



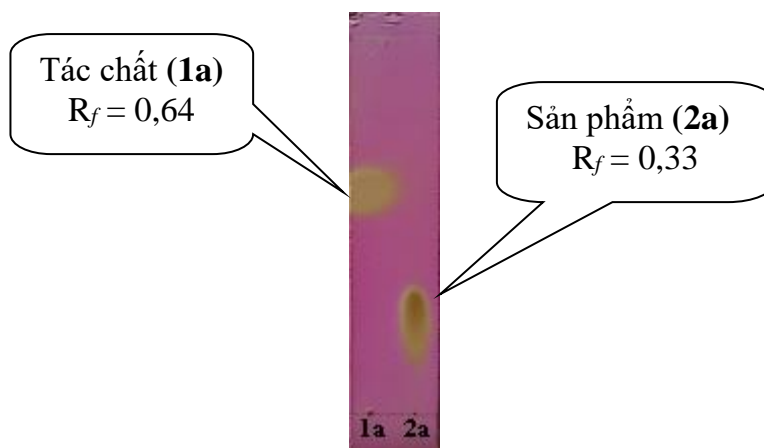
Sơ đồ 16. Quy trình tổng hợp dẫn xuất ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate (**3a**)

**4.1.1 Tổng hợp (E)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (2a)**

Hợp chất (E)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (**2a**) được tổng hợp từ 2-pyridinecarbaldehyde (**1a**), diethyl succinate và *t*-BuOK trong môi trường *t*-BuOH theo phản ứng ngưng tụ Stobbe. Phương trình phản ứng như sau:



Chất nền (**1a**) là tác chất chính nên phản ứng tổng hợp (**2a**) đầu tiên được lấy theo tỷ lệ (**1a**):diethyl succinate:*t*-BuOK = 1:2:2, nhiệt độ phản ứng 50°C. Sau thời gian 2 giờ, sắc ký bản mỏng cho thấy có sự xuất hiện vết mới ( $R_f = 0,33$ ; PE:EtOAc = 1:2) (Hình 1). Sản phẩm thô thu được sau phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, PE:EtOAc = 2:1) thu được chất rắn tinh khiết màu vàng (hiệu suất 67%) (Hình 2).



Hình 1. Sắc ký bản mỏng tổng hợp (**2a**) (PE:EtOAc = 1:2)



Hình 2. Sản phẩm (**2a**)

#### 4.1.1.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (**2a**) (phụ lục 1)

Cấu trúc sản phẩm (**2a**) được xác định bằng phương pháp phổ  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ . Kết quả được trình bày trong Bảng 2 và 3.

- Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) (phụ lục 1.1-1.2.): cho thấy tín hiệu cộng hưởng ở 7,88 ppm (mũi đơn) là proton đặc trưng của liên kết đôi  $-\text{CH}=\text{C}<$ , đồng thời xuất hiện tín hiệu dạng mũi bốn tại 4,34 ppm, và tín hiệu dạng mũi ba tại 1,38

ppm, là những proton đặc trưng của nhóm ethyl ester và không có tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm –CHO.

- **Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  kết hợp với DEPT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) (phụ lục 1.3-1.5):** cho thấy có 12 carbon, trong đó có: 4 carbon tứ cấp gồm 2 nhóm C=O ở vị trí 170,07; 166,22 ppm và 2 carbon tứ cấp ở vị trí 152,2; 131,43 ppm. Ngoài ra còn có:

- + 5 nhóm CH ở các vị trí 147,69; 138,87; 136,84; 126,64 và 124,61 ppm.
- + 2 nhóm  $\text{CH}_2$  ở vị trí 62,00 và 36,02 ppm.
- + 1 nhóm  $\text{CH}_3$  ở vị trí 14,16 ppm.

**Bảng 2. Dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$  của sản phẩm (2a)**

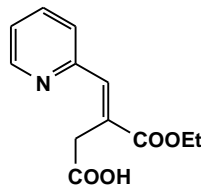
Tt	Số và loại proton	$\delta$ (ppm)	Mũi, $J$ (Hz)
1	1H, CH	8,64	d, $J = 5$ Hz
2	1H, CH	7,96-7,93	m
3	1H, CH	7,87	s
4	1H, CH	7,55	d, $J = 8$ Hz
5	1H, CH	7,49	q, $J = 4,2$ Hz
6	2H, -CO- $\text{CH}_2$	4,34	q, $J = 7$ Hz
7	2H, - $\text{CH}_2$ -COOH	3,7	s
8	3H, - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$	1,38	t, $J = 7$ Hz

**Bảng 3. Dữ liệu phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của sản phẩm (2a)**

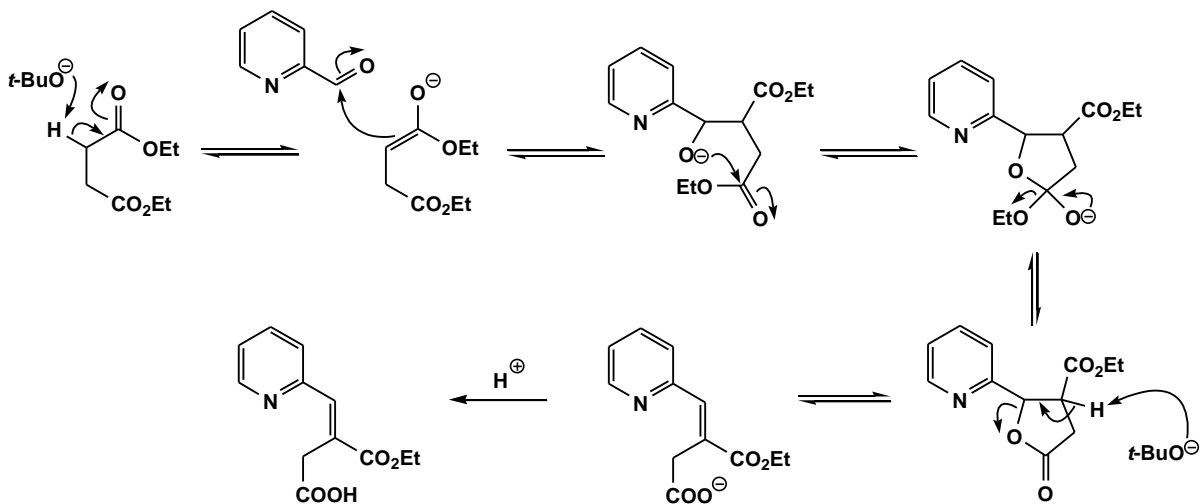
Tt	$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\delta\text{ppm}$ )	DEPT 90	DEPT 135	Kết luận
1	170,07	Biến mất	Biến mất	>C=O
2	166,22	Biến mất	Biến mất	>C=O
3	152,20	Biến mất	Biến mất	>C<
4	147,69	Mũi dương	Mũi dương	-CH=
5	138,87	Mũi dương	Mũi dương	-CH=
6	136,84	Mũi dương	Mũi dương	-CH=
7	131,43	Biến mất	Biến mất	>C<

8	126,64	Mùi dương	Mùi dương	-CH=
9	124,61	Mùi dương	Mùi dương	-CH=
10	62,00	Biến mất	Mùi âm	-CH <sub>2</sub> -
11	36,02	Biến mất	Mùi âm	-CH <sub>2</sub> -
12	14,16	Biến mất	Mùi dương	-CH <sub>3</sub>

Từ kết quả phổ nghiệm trên, có thể xác định đây là cấu trúc của *(E)*-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid.



Qua đó cho thấy đã thực hiện thành công phản ứng ngưng tụ Stobbe trên chất nền ban đầu 2-pyridinecarbaldehyde (**1a**) để tạo thành chất trung gian (**2a**), đây là lần đầu tiên phản ứng ngưng tụ Stobbe được thực hiện trên aldehyde của dị vòng thơm chứa nitơ. Cơ chế phản ứng xảy ra như sau:




Sơ đồ 18. Cơ chế phản ứng tổng hợp (**2a**)

4.1.1.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (2a)

Sau khi cấu trúc sản phẩm được xác định, đề tài tiến hành khảo sát tìm điều kiện tối ưu tổng hợp (2a) bằng phương pháp đun hồi lưu cổ điển. Ở mỗi điều kiện khảo sát, hỗn hợp sau phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Trước tiên đề tài khảo sát theo nhiệt độ để tìm điều kiện phản ứng xảy ra. Phản ứng ở 30°C được thực hiện đầu tiên. Tuy nhiên, sau một thời gian quan sát bản mỏng vẫn còn vết tác chất nên nhiệt độ tiếp tục được tăng lên đến 50°C cho đến khi phản ứng đã hết vết tác chất. Giữ phản ứng ở nhiệt độ này, tiến hành theo dõi thời gian phản ứng để tìm được thời gian phản ứng thích hợp. Từ những kết quả thu được ở Bảng 4 cho thấy sau 2 giờ vết tác chất đã hết và xuất hiện vết sản phẩm (2a) (Bảng 4).

Biết được nhiệt độ và thời gian cần thiết cho phản ứng, đề tài tiếp tục tiến hành thay đổi tỉ lệ mol giữa chất nền (1a), diethyl succinate và lượng *t*-BuOK. Diethyl succinate là ester tổng hợp theo điều kiện của tác giả Huỳnh Minh Huy<sup>[2]</sup> nên được lựa chọn theo tỉ lệ mol dư so với (1a) (1a:diethyl succinate = 1:2). Trong phản ứng này *t*-BuOK phải được hòa tan hoàn toàn trong *t*-BuOH mới được thêm vào bình phản ứng. Kết quả thu được sau khi thay đổi tỉ lệ *t*-BuOK ở các tỉ lệ mol 1; 1,5 và 2 cho thấy tỉ lệ mol *t*-BuOK được sử dụng so với tác chất (1a) và diethyl succinate để phản ứng đạt độ chuyển hóa hoàn toàn là (1a):diethyl succinate:*t*-BuOK = 1:2:2.

**Bảng 4. Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp (E)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (2a)**

Tt	Nhiệt độ	Thời gian	Tỉ lệ mol tác chất	TLC
<i>Khảo sát nhiệt độ phản ứng</i>				 <p>PE:EtOAc = 1:2</p>
1	30°C	2 giờ	(1a):diethyl succinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:2	
2	40°C	2 giờ	(1a):diethyl succinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:2	
3	50°C	2 giờ	(1a):diethyl succinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:2	
<p>☞ Nhận xét: ở 50 °C phản ứng đạt độ chuyển hóa hoàn toàn</p>				



<b>Khảo sát thời gian phản ứng</b>			
4	50°C	90 phút	( <b>1a</b> ):diethyl succinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:2
5	50°C	105 phút	( <b>1a</b> ):diethyl succinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:2
6	50°C	120 phút	( <b>1a</b> ):diethyl succinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:2
<p>☞ Nhận xét: Sau 2 giờ vết sản phẩm (<b>2a</b>) xuất hiện rõ hơn và vết tác chất biến mất. Phản ứng xảy ra hoàn toàn trong thời gian 2 giờ.</p>			
<b>PE:EtOAc = 1:2</b>			
<b>Khảo sát lượng <i>t</i>-BuOK</b>			
7	50°C	2 giờ	( <b>1a</b> ):diethyl succinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:1
8	50°C	2 giờ	( <b>1a</b> ):diethyl succinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:1,5
9	50°C	2 giờ	( <b>1a</b> ):diethyl succinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:2
<p>☞ Nhận xét: Với tỉ lệ mol (<b>1a</b>):diethyl succinate:<i>t</i>-BuOK = 1:2:2 phản ứng xảy ra tốt nhất.</p>			
<b>PE:EtOAc = 1:2</b>			

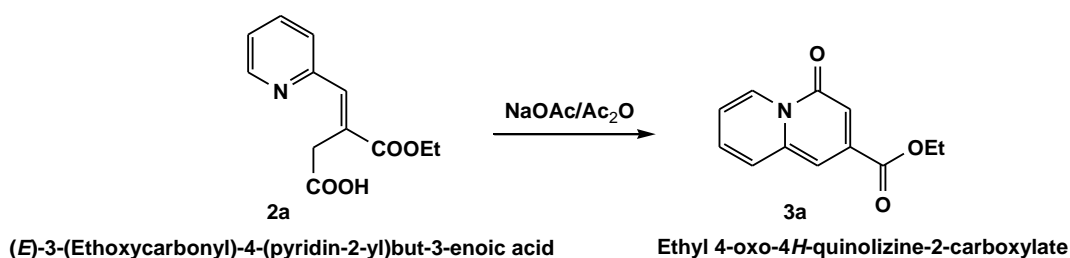
✱ **Kết luận:** Điều kiện tốt nhất để thực hiện phản ứng ngưng tụ Stobbe giữa 2-pyridinecarbaldehyde (**1a**) và diethyl succinate bằng phương pháp đun hồi lưu như sau:

- Tỉ lệ mol (**1a**):diethylsuccinate:*t*-BuOK = 1:2:2
- Nhiệt độ 50°C
- Thời gian 2 giờ

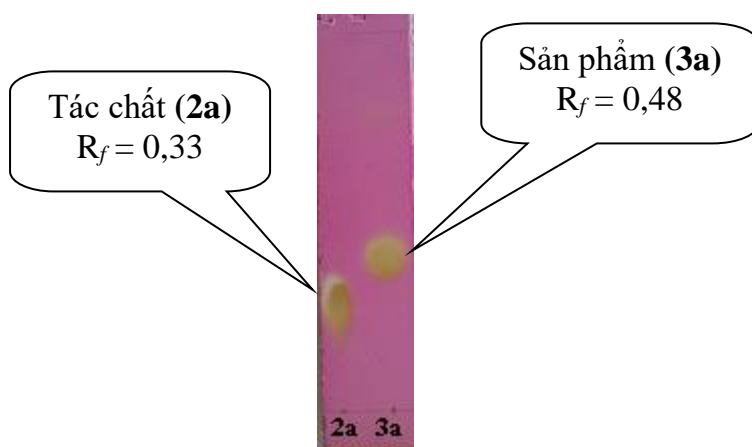
Trong điều kiện này, hiệu suất thu được sản phẩm (**2a**) là 67% ( $R_f = 0,33$ ; PE:EtOAc = 1:2).

#### 4.1.2 Tổng hợp ethyl 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxylate (**3a**)

Ethyl 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxylate (**3a**) được tổng hợp từ phản ứng ghép vòng (*E*)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (**2a**). Phương trình phản ứng như sau:



Phản ứng ghép vòng ở giai đoạn tiếp theo của phản ứng ngưng tụ Stobbe đối với các aldehyde thơm đã được ứng dụng nhiều trong việc hình thành hợp chất hữu cơ có khung sườn naphthalene<sup>[20]</sup>. Tuy nhiên, đây là lần đầu tiên phản ứng đóng vòng được thực hiện trên aldehyde của dị vòng thơm chứa nitơ. (*E*)-3-(Ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (**2a**) được đóng vòng ở điều kiện đơn giản: nhiệt độ phòng, sử dụng acetic anhydride (Ac<sub>2</sub>O) và sodium acetate (NaOAc) với tỷ lệ mol (**2a**):Ac<sub>2</sub>O:NaOAc = 1:3:0,4. Sau thời gian 90 phút, sắc ký bản mỏng cho thấy có sự xuất hiện vết mới ( $R_f = 0,48$ ; PE:EtOAc = 1:2) (Hình 3). Sản phẩm thô thu được sau phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, PE:EtOAc = 4:1) thu được chất rắn tinh khiết màu vàng (hiệu suất 71%) (Hình 4).



**Hình 3. Sắc ký bản mỏng tổng hợp (**3a**) (PE:EtOAc = 1:2)**



**Hình 4. Sản phẩm (**3a**)**

4.1.2.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (3a) (phụ lục 2)

Cấu trúc sản phẩm (3a) được xác định bằng các phương pháp phổ IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HMQC, HSQC, COSY, MS. Kết quả được trình bày trong Bảng 5 và 6.

- **Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm)** (phụ lục 2.4-2.5): cho thấy một tín hiệu dưới dạng mũi bốn tại vị trí 4,43 ppm (q,  $J = 7,17$  Hz) và đồng thời có một mũi ba tại vị trí 1,43 ppm (t,  $J = 7,25$  Hz) là tín hiệu đặc trưng của nhóm ethyl ester –CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. Bên cạnh đó còn xuất hiện 6 tín hiệu cộng hưởng ở các vị trí 9,17; 7,62; 7,45; 7,27; 7,22; 7,12 ppm là tín hiệu của 6 proton hiện diện trên vòng quinolizine.

- **Phổ <sup>13</sup>C-NMR kết hợp với DEPT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm)** (phụ lục 2.6-2.8): cho thấy có 12 carbon, trong đó có: 4 carbon tứ cấp gồm 2 nhóm C=O ở vị trí 165,28; 158,61 ppm và 2 carbon tứ cấp ở vị trí 142,49; 138,79 ppm. Ngoài ra còn có:

+ 6 nhóm CH ở các vị trí 130,23; 127,64; 126,57; 116,34; 108,72 và 102,67 ppm.

+ 1 nhóm CH<sub>2</sub> ở vị trí 61,99 ppm.

+ 1 nhóm CH<sub>3</sub> ở vị trí 14,2 ppm.

Do cấu trúc ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate (3a) là khung hoàn toàn mới, chưa có tài liệu nào được công bố cả trong và ngoài nước, nên đề tài tiếp tục phân tích phổ MS, HMBC, HSQC, COSY của chất (3a). Kết quả thu được dữ liệu phổ như sau:

- **Phổ MS** (phụ lục 2.2-2.3): cho pic ion phân tử  $m/z$   $[M+H]^+ = 218.081$  suy ra phân tử khối của chất (3a) là 217 đvC ứng với công thức phân tử là C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>.

- **Phổ HMBC** (phụ lục 2.9-2.11): cho thấy sự tương tác giữa H với C tại các vị trí C mà H có thể tương tác: H<sub>1</sub>→C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>9a</sub>, C<sub>10</sub>; H<sub>3</sub>→C<sub>1</sub>, C<sub>10</sub>; H<sub>6</sub>→C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9a</sub>, C<sub>4</sub>;...

- **Phổ HSQC** (phụ lục 2.12-2.14): cho thấy sự tương tác giữa H và C tại vị trí mà H gắn vào như: H<sub>1</sub>→C<sub>1</sub>; H<sub>3</sub>→C<sub>3</sub>; H<sub>6</sub>→C<sub>6</sub>;...

**Bảng 5. Dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , COSY và HMBC của sản phẩm (3a)**

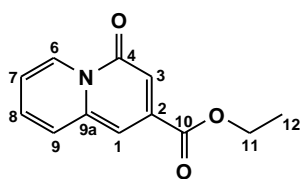
Vị trí C	$^1\text{H-NMR}$ $\delta$ ppm (Số H; dạng mũi; $J = \text{Hz}$ )	$^{13}\text{C-NMR}$ $\delta$ ppm	Loại carbon	COSY $^1\text{H} \rightarrow ^1\text{H}$	HMBC $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$
1	7,27 (1H; s)	102,67	=CH-		$\text{H}_1 \rightarrow \text{C}_3, \text{C}_9, \text{C}_{9a}, \text{C}_{10}$
2		138,79	>C<		
3	7,22 (1H; d; $J = 1,5$ )	108,72	=CH-		$\text{H}_3 \rightarrow \text{C}_1, \text{C}_{10}$
4		158,61	>C=O		
6	9,17 (1H; d; $J = 7,5$ )	127,64	N=CH-	$\text{H}_6 \rightarrow \text{H}_7$	$\text{H}_6 \rightarrow \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_{9a}, \text{C}_4$
7	7,14-7,11 (1H; m)	116,34	=CH-	$\text{H}_7 \rightarrow \text{H}_8$	$\text{H}_7 \rightarrow \text{C}_6$
8	7,45 (1H; q; $J = 5,17$ )	130,23	=CH-	$\text{H}_8 \rightarrow \text{H}_9$	$\text{H}_8 \rightarrow \text{C}_6, \text{C}_{9a}$
9	7,62 (1H; d; $J = 9$ )	126,57	=CH-		$\text{H}_9 \rightarrow \text{C}_7, \text{C}_1, \text{C}_{9a}$
9a		142,49	>C<		
10		165,28	O=CO-		
11	4,43 (2H; q; $J = 7,2$ )	61,99	-CH <sub>2</sub> -	$\text{H}_{11} \rightarrow \text{H}_{12}$	$\text{H}_{11} \rightarrow \text{C}_{12}, \text{C}_{10}$
12	1,43 (3H; t; $J = 7,3$ )	14,2	-CH <sub>3</sub>		$\text{H}_{12} \rightarrow \text{C}_{11}$

**Bảng 6. Dữ liệu phổ  $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT của sản phẩm (3a)**

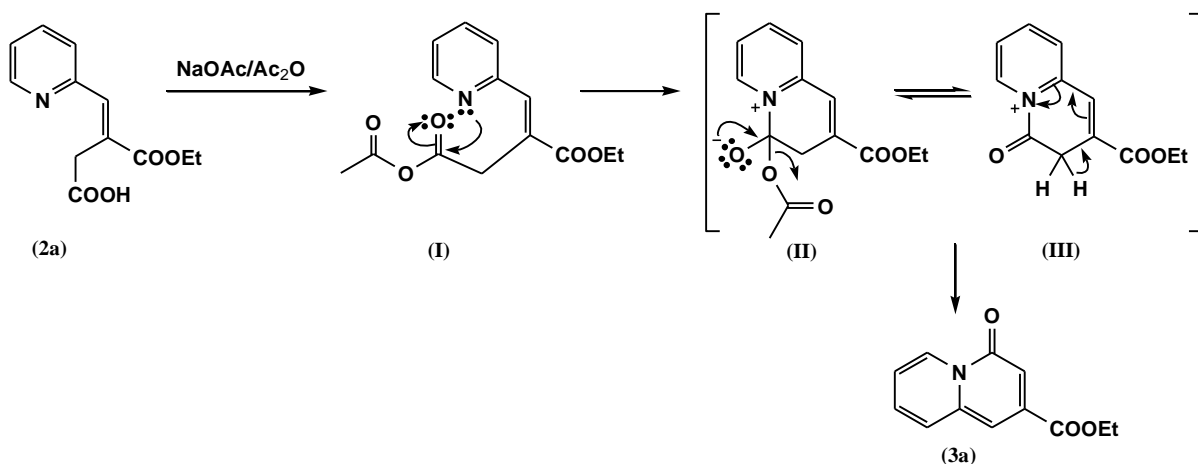
Vị trí C	$^{13}\text{C}$ (ppm)	DEPT 135	DEPT 90	Kết luận
1	102,67	Mũi dương	Mũi dương	=CH-
2	138,79	Biến mất	Biến mất	>C<
3	108,72	Mũi dương	Mũi dương	=CH-
4	158,61	Biến mất	Biến mất	>C=O
6	127,64	Mũi dương	Mũi dương	N=CH-
7	116,34	Mũi dương	Mũi dương	=CH-

8	130,23	Mùi dương	Mùi dương	=CH-
9	126,57	Mùi dương	Mùi dương	=CH-
10	142,49	Biến mất	Biến mất	>C<
11	165,28	Biến mất	Biến mất	O=CO-
12	61,99	Mùi âm	Biến mất	-CH <sub>2</sub> -
13	14,2	Mùi dương	Biến mất	-CH <sub>3</sub>

Từ các dữ liệu phổ trên cho thấy đã thực hiện được phản ứng đóng vòng từ chất trung gian (2a) thành chất (3a) có khung sườn là quinolizine với công thức phân tử là C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> và công thức cấu tạo như sau:



Kết quả tổng hợp phù hợp với dự đoán ban đầu: sự hiện diện của nguyên tử nitơ làm giảm hoạt tính thân hạch của các tâm carbon trên vòng pyridine (Sơ đồ 19). Kết quả là, cặp điện tử tự do trên nitơ sẽ thể hiện tính thân hạch trội hơn và tác kích vào nhóm carbonyl của anhydride hình thành chất trung gian tứ điện, sau đó loại bỏ oxy của nhóm carbonyl tạo thành sản phẩm vòng quinolizine. Kết quả phổ cũng cho thấy không có sự hình thành sản phẩm là vòng quinoline góp phần khẳng định tính thân hạch trội hơn của nitơ so với carbon trong vòng pyridine trong quá trình ghép vòng của sản phẩm ngưng tụ Stobbe.



Sơ đồ 19. Cơ chế ghép vòng hình thành sản phẩm (3a)




Thionyl chloride,  $\text{SOCl}_2$ , cũng có thể được sử dụng thay cho acetic anhydride nhằm hoạt hóa nhóm carboxyl trong giai đoạn ghép vòng. Tuy nhiên, trong trường hợp này hiệu suất thu được sản phẩm (**3a**) giảm so với trường hợp sử dụng acetic anhydride. Nguyên nhân có thể do sự cạnh tranh của ion  $\text{Cl}^-$  (tạo ra trong quá trình hoạt hóa nhóm carboxyl bởi  $\text{SOCl}_2$ ) đối với tâm thân hạch nitơ trong phản ứng với nhóm carbonyl của mixed anhydride (**I**).

#### 4.1.2.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (**3a**)

Sau khi đã xác định chính xác cấu trúc (**3a**), đề tài tiếp tục tiến hành khảo sát tìm điều kiện tối ưu tổng hợp (**3a**) bằng phương pháp đun hồi lưu cổ điển. Ở mỗi điều kiện khảo sát, hỗn hợp sau phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Sản phẩm ethyl 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxylate (**3a**) được tổng hợp từ chất trung gian (**2a**) sử dụng  $\text{Ac}_2\text{O}$  làm tác nhân acyl hóa với sự hiện diện của  $\text{NaOAc}$ . Phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phòng, không tiêu hao năng lượng. Tiến hành theo dõi thời gian để tìm thời gian phản ứng thích hợp. Sắc ký bản mỏng thu được ở Bảng 7 cho thấy phản ứng đạt độ chuyển hóa hoàn toàn khi thực hiện trong khoảng thời gian là 90 phút.

Biết được thời gian cần thiết để thực hiện phản ứng, đề tài tiếp tục tiến hành khảo sát lượng  $\text{NaOAc}$  và  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Lượng  $\text{NaOAc}$  lần lượt được khảo sát ở các tỉ lệ mol 0,3; 0,35 và 0,4. Bản mỏng thu được ở các tỷ lệ mol khác nhau của  $\text{NaOAc}$  cho thấy, vết sản phẩm hình thành rõ và vết tác chất không còn ở tỷ lệ mol 0,4. Vì vậy, tỷ lệ mol (**2a**): $\text{NaOAc}$  = 1:0,4 được lựa chọn khi thực hiện phản ứng.  $\text{Ac}_2\text{O}$  sử dụng trong phản ứng vừa là tác nhân acyl hóa đồng thời hòa tan tốt tác chất (**2a**) nên cũng được sử dụng như dung môi trong giai đoạn ghép vòng. Trước hết, lượng  $\text{Ac}_2\text{O}$  được dùng dư so với tác chất (**2a**) với tỷ lệ mol (**2a**): $\text{Ac}_2\text{O}$  = 1:2. Bản mỏng thu được sau 90 phút cho thấy phản ứng vẫn còn vết tác chất. Điều này có thể giải thích, với tỷ lệ mol này, mặc dù lượng  $\text{Ac}_2\text{O}$  vẫn hòa tan hết lượng tác chất (**2a**) nhưng lượng  $\text{Ac}_2\text{O}$  quá ít không đủ làm tác nhân acyl hóa trong quá trình phản ứng. Kết quả thu được sau khi tăng dần lượng  $\text{Ac}_2\text{O}$  ở các tỷ lệ mol 2,5 và 3 cho thấy, tỷ lệ mol  $\text{Ac}_2\text{O}$  được sử dụng so với tác chất (**2a**) để phản ứng đạt độ chuyển hóa tốt là (**2a**): $\text{Ac}_2\text{O}$  = 1:3.

**Bảng 7. Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate (3a)**

Tt	Nhiệt độ	Thời gian	Tỉ lệ mol tác chất	TLC
<b>Khảo sát thời gian phản ứng</b>				 <p>PE:EtOAc = 1:2</p>
1	Nhiệt độ phòng	60 phút	(2a):Ac <sub>2</sub> O:NaOAc = 1:3:0,4	
2	Nhiệt độ phòng	75 phút	(2a):Ac <sub>2</sub> O:NaOAc = 1:3:0,4	
3	Nhiệt độ phòng	90 phút	(2a):Ac <sub>2</sub> O:NaOAc = 1:3:0,4	
<p>☞ Nhận xét: Sau 90 phút vết sản phẩm (3a) xuất hiện rõ và vết tác chất không còn. Phản ứng xảy ra hoàn toàn trong thời gian 90 phút.</p>				
<b>Khảo sát lượng NaOAc</b>				 <p>PE:EtOAc = 1:2</p>
4	Nhiệt độ phòng	90 phút	(2a):Ac <sub>2</sub> O:NaOAc = 1:3:0,3	
5	Nhiệt độ phòng	90 phút	(2a):Ac <sub>2</sub> O:NaOAc = 1:3:0,35	
6	Nhiệt độ phòng	90 phút	(2a):Ac <sub>2</sub> O:NaOAc = 1:3:0,4	
<p>☞ Nhận xét: Với tỉ lệ mol (2a):NaOAc = 1:0,4 phản ứng đạt độ chuyển hóa tốt nhất.</p>				
<b>Khảo sát lượng Ac<sub>2</sub>O</b>				 <p>PE:EtOAc = 1:2</p>
7	Nhiệt độ phòng	90 phút	(2a):NaOAc:Ac <sub>2</sub> O = 1:0,4:2	
8	Nhiệt độ phòng	90 phút	(2a):NaOAc:Ac <sub>2</sub> O = 1:0,4:2,5	
9	Nhiệt độ phòng	90 phút	(2a):NaOAc:Ac <sub>2</sub> O = 1:0,4:3	
<p>☞ Nhận xét: Với tỉ lệ mol (2a):Ac<sub>2</sub>O = 1:3 phản ứng xảy ra tốt nhất.</p>				

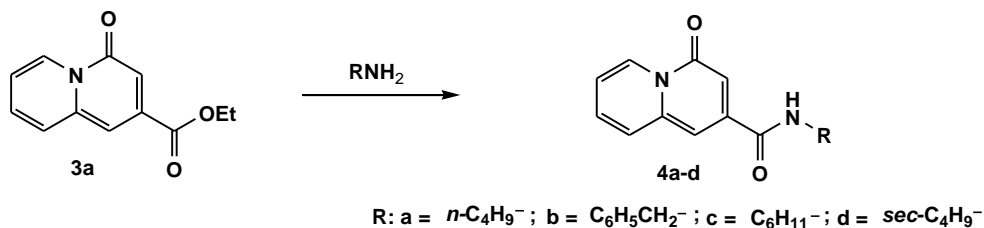
\* **Kết luận:** Điều kiện tốt nhất để thực hiện phản ứng ghép vòng tổng hợp (3a) từ chất trung gian (2a) bằng phương pháp đun hồi lưu như sau:

- Tỉ lệ mol (2a):Ac<sub>2</sub>O:NaOAc = 1:3:0,4
- Nhiệt độ phòng
- Thời gian 90 phút

Trong điều kiện này, hiệu suất thu được sản phẩm (3a) là 71% ( $R_f = 0,48$ ; PE:EtOAc = 1:2).

## 4.2 TỔNG HỢP DẪN XUẤT 4-OXO-4H-QUINOLIZINE-2-CARBOXAMIDE

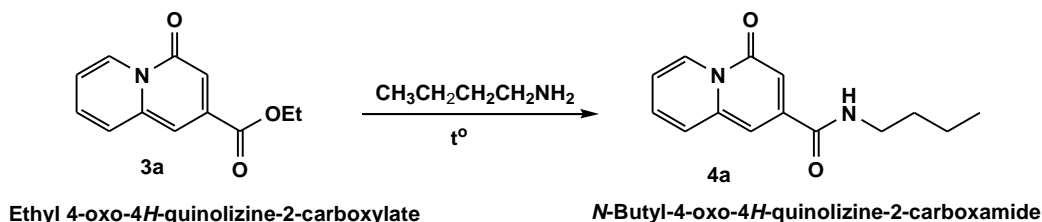
Các dẫn xuất 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide được tổng hợp từ cấu trúc core 4-oxo-4H-quinolizine theo sơ đồ sau:



### Sơ đồ 17. Quy trình tổng hợp dẫn xuất 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide

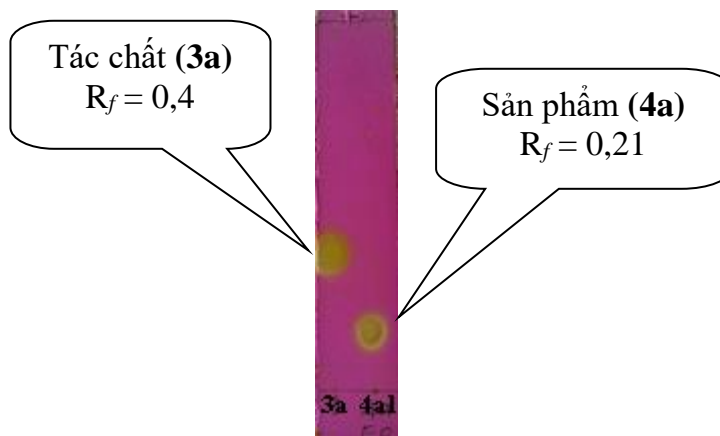
#### 4.2.1 Tổng hợp *N*-butyl-4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide (4a)

*N*-Butyl-4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide (4a) được tổng hợp từ (3a) và *n*-butylamine. Phương trình phản ứng như sau:



Trong phản ứng này amide được tổng hợp trực tiếp từ *n*-butylamine với (3a) là tác nhân acyl hóa, không sử dụng xúc tác. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ, tỷ lệ mol tác chất (3a):*n*-butylamine = 1:5. Sắc ký bản mỏng thu được sau phản ứng cho thấy có sự xuất hiện vết mới ( $R_f = 0,21$ ; EtOAc) (Hình 5). Sản phẩm thô thu được sau phản ứng được kết tinh lại trong EtOAc thu được chất rắn tinh khiết màu vàng (hiệu suất 81%) (Hình 6).





**Hình 5. Sắc ký bản mỏng tổng hợp (4a) (Dung môi giải ly EtOAc)**



**Hình 6. Sản phẩm (4a)**

#### 4.2.1.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (4a) (phụ lục 3)

Cấu trúc sản phẩm (4a) được xác định bằng phương pháp phổ  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ . Kết quả được trình bày trong Bảng 8 và 9.

- **Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ )** (phụ lục 3.1-3.3): cho thấy các tín hiệu cộng hưởng ứng với nhóm ester  $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_3$  biến mất, thay vào đó là sự xuất hiện một tín hiệu cộng hưởng dạng mũi ba của proton gắn vào nitơ ở vị trí 8,69 ppm (t,  $J = 5,25$  Hz) và các tín hiệu cộng hưởng của nhóm *n*-butyl  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ , cụ thể như sau:

- + 1 mũi bốn tại vị trí 3,26 ppm (q,  $J = 6,67$  Hz) là tín hiệu của nhóm  $-\text{CH}_2$  gắn vào nitơ.
- + 2 mũi đa tại vị trí 1,51; 1,32 ppm và 1 mũi ba tại vị trí 0,89 ppm (t,  $J = 7,25$  Hz) lần lượt là tín hiệu proton đặc trưng của nhóm  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ .

- Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  kết hợp với DEPT (125 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) (phụ lục 3.4-3.8): cho thấy có 13 carbon, trong đó có: 4 carbon tứ cấp gồm 2 nhóm C=O ở vị trí 164,81; 157,42 ppm và 2 carbon tứ cấp ở vị trí 143,15; 142,39 ppm. Ngoài ra còn có:

+ 5 nhóm CH ở các vị trí 130,99; 126,57; 116,78; 104,73 và 101,07 ppm.

+ 3 nhóm CH<sub>2</sub> ở vị trí 39,0; 31,01 và 19,65 ppm.

+ 1 nhóm CH<sub>3</sub> ở vị trí 13,71 ppm.

**Bảng 8. Dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$  của sản phẩm (4a)**

Tt	Số và loại proton	$\delta$ (ppm)	Mũi, J (Hz)
1	1H, CH	8,97	d, $J = 7$
2	1H, N-H	8,69	t, $J = 5,25$
3	1H, CH	7,87	d, $J = 9$
4	1H, CH	7,61-7,58	m
5	1H, CH	7,28-7,25	m
6	1H, CH	7,19	s
7	1H, CH	6,79	d, $J = 1,5$
8	2H, N-CH <sub>2</sub> -	3,26	q, $J = 6,67$
9	2H, -CH <sub>2</sub> -	1,54-1,48	m
10	2H, -CH <sub>2</sub> -	1,36-1,28	m
11	3H, -CH <sub>3</sub>	0,89	t, $J = 7,25$

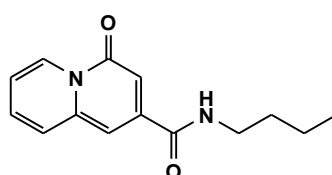
**Bảng 9. Dữ liệu phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của sản phẩm (4a)**

Tt	$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\delta\text{ppm}$ )	DEPT 135	DEPT 90	Kết luận
1	164,81	Biến mất	Biến mất	>C=O
2	157,42	Biến mất	Biến mất	>C=O
3	143,15	Biến mất	Biến mất	>C<
4	142,39	Biến mất	Biến mất	>C<
5	130,99	Mũi dương	Mũi dương	-CH=
6	126,57	Mũi dương	Mũi dương	-CH=

## ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU CẤP TRƯỜNG

7	116,78	Mùi dương	Mùi dương	-CH=
8	104,73	Mùi dương	Mùi dương	-CH=
9	101,07	Mùi dương	Mùi dương	-CH=
10	39,0	Mùi âm	Biến mất	-CH <sub>2</sub> -
11	31,01	Mùi âm	Biến mất	-CH <sub>2</sub> -
12	19,65	Mùi âm	Biến mất	-CH <sub>2</sub> -
13	13,71	Mùi dương	Biến mất	-CH <sub>3</sub>

Từ kết quả phổ nghiệm trên, có thể xác định đây là cấu trúc của *N-butyl-4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide*.






### 4.2.1.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (**4a**)

Sau khi đã xác định chính xác cấu trúc (**4a**), đề tài tiếp tục tiến hành khảo sát tìm điều kiện tối ưu tổng hợp (**4a**) bằng phương pháp đun hồi lưu cổ điển. Ở mỗi điều kiện khảo sát, hỗn hợp sau phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Đầu tiên phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng. Tuy nhiên phản ứng không xảy ra. Sau đó nhiệt độ được tăng dần lên nhiệt độ sôi của *n*-butylamine thì phản ứng đã xảy ra. Theo dõi trên sắc ký bản mỏng nhận thấy đến 90°C phản ứng đã xảy ra. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C, kết quả thu được ở các khoảng thời gian 4 giờ; 4,5 giờ và 5 giờ cho thấy, sau 5 giờ, vết sản phẩm (**4a**) đã xuất hiện rõ và vết tác chất (**3a**) không còn chứng tỏ phản ứng đã đạt độ chuyển hóa hoàn toàn.

Biết được nhiệt độ và thời gian phản ứng xảy ra, tỷ lệ mol tác chất tiếp tục được khảo sát. *n*-Butylamine có thể hòa tan tốt tác chất (**3a**) nên được xem như dung môi của phản ứng. Mặt khác, do phản ứng thuận nghịch và thực hiện ở nhiệt độ cao nên *n*-butylamine được lựa chọn với tỷ lệ mol cao hơn so với tác chất (**3a**) nhằm duy trì phản ứng xảy ra theo chiều thuận. Lượng *n*-butylamine lần lượt được sử dụng ở các tỷ

lệ mol 3, 4 và 5 so với tác chất (**3a**). Kết quả thu được ở Bảng 10 cho thấy để phản ứng xảy ra tốt, lượng *n*-butylamine cần dùng là (**3a**):*n*-butylamine = 1:5.

**Bảng 10. Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp *N*-butyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4a**)**

Tt	Nhiệt độ	Thời gian	Tỉ lệ mol tác chất	TLC
<b>Khảo sát nhiệt độ phản ứng</b>				 <p>EtOAc</p>
1	50°C	5 giờ	( <b>3a</b> ): <i>n</i> -butylamine = 1:5	
2	70°C	5 giờ	( <b>3a</b> ): <i>n</i> -butylamine = 1:5	
3	90°C	5 giờ	( <b>3a</b> ): <i>n</i> -butylamine = 1:5	
<p>☞ Nhận xét: Ở nhiệt độ 90°C phản ứng xảy ra tốt nhất.</p>				
<b>Khảo sát thời gian phản ứng</b>				 <p>EtOAc</p>
4	90°C	4 giờ	( <b>3a</b> ): <i>n</i> -butylamine = 1:5	
5	90°C	4,5 giờ	( <b>3a</b> ): <i>n</i> -butylamine = 1:5	
6	90°C	5 giờ	( <b>3a</b> ): <i>n</i> -butylamine = 1:5	
<p>☞ Nhận xét: Sau 5 giờ vết tác chất (<b>3a</b>) biến mất đồng thời vết sản phẩm hiện rõ. Phản ứng xảy ra hoàn toàn trong thời gian 5 giờ.</p>				
<b>Khảo sát tỉ lệ mol tác chất</b>				 <p>EtOAc</p>
7	90°C	5 giờ	( <b>3a</b> ): <i>n</i> -butylamine = 1:3	
8	90°C	5 giờ	( <b>3a</b> ): <i>n</i> -butylamine = 1:4	
9	90°C	5 giờ	( <b>3a</b> ): <i>n</i> -butylamine = 1:5	
<p>☞ Nhận xét: Với tỷ lệ mol (<b>3a</b>):<i>n</i>-butylamine = 1:5 phản ứng đạt độ chuyển hóa tốt nhất.</p>				

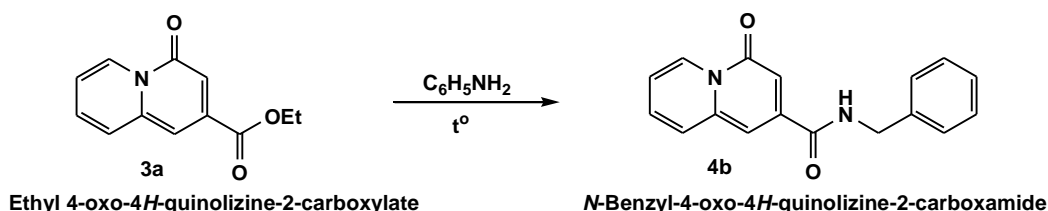
\* **Kết luận:** Điều kiện tốt nhất để thực hiện phản ứng tổng hợp amide (**4a**) bằng phương pháp đun hồi lưu cổ điển như sau:

- Tỉ lệ mol (**3a**):*n*-butylamine = 1:5
- Nhiệt độ 90°C
- Thời gian 5 giờ

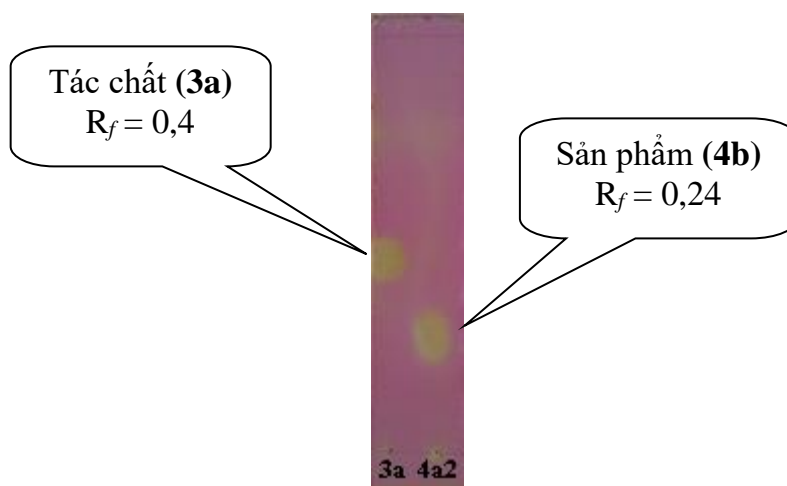
Trong điều kiện này, hiệu suất thu được sản phẩm (**4a**) là 81% ( $R_f = 0,21$ ; EtOAc).

#### 4.2.2 Tổng hợp *N*-benzyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4b**)

*N*-Benzyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4b**) được tổng hợp từ (**3a**) và benzylamine. Phương trình phản ứng như sau:



Tương tự như đối với *n*-butylamine, amide (**4b**) cũng được tổng hợp trực tiếp từ benzylamine và (**3a**) trong điều kiện không sử dụng xúc tác. Đầu tiên phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 160°C trong 5 giờ, tỷ lệ mol tác chất (**3a**):benzylamine = 1:3. Sắc ký bản mỏng thu được sau phản ứng cho thấy có sự xuất hiện vết mới ( $R_f = 0,24$ ; EtOAc) (Hình 7). Sản phẩm thô thu được sau phản ứng được kết tinh lại trong EtOAc thu được chất rắn tinh khiết màu vàng (hiệu suất 70%) (Hình 8).



Hình 7. Sắc ký bản mỏng tổng hợp (**4b**) (Dung môi giải ly EtOAc)



**Hình 8. Sản phẩm (4b)**

4.2.2.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (4b) (phụ lục 4)

Cấu trúc sản phẩm (4b) được xác định bằng phương pháp phổ  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ . Kết quả được trình bày trong Bảng 11 và 12.

- **Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ )** (phụ lục 4.1-4.2): cho thấy các tín hiệu cộng hưởng ứng với nhóm ester  $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_3$  biến mất, thay vào đó là sự xuất hiện dạng mũi ba của proton gắn vào nitơ ở vị trí 9,31 ppm (t,  $J = 5,25$  Hz) và các tín hiệu cộng hưởng của nhóm benzyl, cụ thể như sau:

+ 1 mũi đôi tại vị trí 4,49 ppm (d,  $J = 6$  Hz) là tín hiệu của nhóm  $-\text{CH}_2$  gắn trên vòng benzene.

+ 1 mũi đa tại vị trí 7,34-7,2 ppm gồm tín hiệu của 5 proton trên vòng benzene.

- **Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  kết hợp với DEPT (125 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ )** (phụ lục 4.3-4.7): cho thấy có 17 carbon, trong đó có: 5 carbon tứ cấp gồm 2 nhóm  $\text{C=O}$  ở vị trí 164,98; 157,38 ppm và 3 carbon tứ cấp ở các vị trí 171,37; 143,43 và 139,13 ppm. Ngoài ra còn có:

+ 11 nhóm CH ở các vị trí 131,05; 128,32; 128,2; 127,28; 127,12; 126,86; 126,64; 126,58; 116,82; 104,75 và 101,02 ppm.

+ 1 nhóm  $\text{CH}_2$  ở vị trí 42,8 ppm.

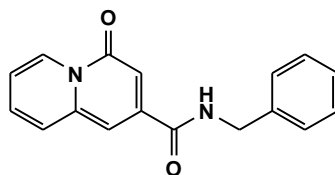
**Bảng 11. Dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$  của sản phẩm (4b)**

Tt	Số và loại proton	$\delta$ (ppm)	Mũi, $J$ (Hz)
1	1H, N-H	9,31	t, $J = 5,25$
2	1H, CH	8,99	d, $J = 7,5$
3	1H, CH	7,89	d, $J = 8,5$
4	1H, CH	7,61	t, $J = 7,75$
5	7H, CH	7,34-7,2	m
6	1H, CH	6,85	s
7	2H, CH	4,49	d, $J = 6$

**Bảng 12. Dữ liệu phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của sản phẩm (4b)**

Tt	$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\delta\text{ppm}$ )	DEPT 135	DEPT 90	Kết luận
1	171,37	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}=\text{O}$
2	164,98	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}=\text{O}$
3	157,38	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}<$
4	142,43	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}<$
5	139,13	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}<$
6	131,05	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
7	128,32	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
8	128,2	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
9	127,28	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
10	127,12	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
11	126,86	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
12	126,64	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
13	126,58	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
14	116,82	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
15	104,75	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
16	101,02	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
17	42,8	Mũi âm	Biến mất	$-\text{CH}_2-$

Từ kết quả phổ nghiệm trên, có thể xác định đây là cấu trúc của *N*-benzyl-4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide.






#### 4.2.2.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (4b)

Sau khi đã xác định chính xác cấu trúc (4b), đề tài tiếp tục tiến hành khảo sát tìm điều kiện tối ưu tổng hợp (4b) bằng phương pháp đun hồi lưu cổ điển. Ở mỗi điều kiện khảo sát, hỗn hợp sau phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Nhiệt độ phản ứng được khảo sát đầu tiên. Lượng benzylamine được sử dụng dư nhiều hơn so với (3a). Benzylamine cũng có khả năng hòa tan tốt (3a) nên đồng thời được sử dụng như dung môi cho phản ứng. Đun, khuấy hỗn hợp phản ứng ở các mức nhiệt độ tăng dần. Sắc ký bản mỏng thu được ở các nhiệt độ khác nhau cho thấy ở 160°C phản ứng đạt được độ chuyển hóa tốt và được chọn làm nhiệt độ tốt nhất cho phản ứng. Giữ phản ứng ở nhiệt độ này, đề tài tiếp tục tiến hành theo dõi thời gian phản ứng. Từ kết quả thu được ở Bảng 13 cho thấy sau 5 giờ, vết tác chất (3a) đã hết và hình thành vết sản phẩm (4b).

Biết được nhiệt độ và thời gian cần thiết cho phản ứng, tỉ lệ mol tác chất tiếp tục được khảo sát. Tác chất (3a) và benzylamine lần lượt được khảo sát ở các tỷ lệ mol 1:1, 1:2 và 1:3. Sắc ký bản mỏng thu được sau phản ứng cho thấy ở tỉ lệ mol (3a):benzylamine = 1:3 phản ứng xảy ra tốt nhất.



**Bảng 13. Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp *N*-benzyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (4b)**

Tt	Nhiệt độ	Thời gian	Tỉ lệ mol tác chất	TLC
<b>Khảo sát nhiệt độ phản ứng</b>				 <p>3a 140 150 160</p> <p>EtOAc</p>
1	140°C	5 giờ	(3a):benzylamine = 1:3	
2	150°C	5 giờ	(3a):benzylamine = 1:3	
3	160°C	5 giờ	(3a):benzylamine= 1:3	
<p>☞ Nhận xét: Ở 160°C phản ứng đạt độ chuyển hóa tốt nhất.</p>				
<b>Khảo sát thời gian phản ứng</b>				 <p>3a 4h 4.5h 5h</p> <p>EtOAc</p>
4	160°C	4 giờ	(3a):benzylamine = 1:3	
5	160°C	4,5 giờ	(3a):benzylamine = 1:3	
6	160°C	5 giờ	(3a):benzylamine= 1:3	
<p>☞ Nhận xét: Sau 5 giờ vết sản phẩm (4b) xuất hiện rõ hơn và vết tác chất biến mất. Phản ứng đạt độ chuyển hóa tối sau 5 giờ.</p>				
<b>Khảo sát tỉ lệ mol tác chất</b>				 <p>3a 1:1 1:2 1:3</p> <p>EtOAc</p>
7	160°C	5 giờ	(3a):benzylamine= 1:1	
8	160°C	5 giờ	(3a):benzylamine= 1:2	
9	160°C	5 giờ	(3a):benzylamine= 1:3	
<p>☞ Nhận xét: Với tỉ lệ mol (3a):benzylamine = 1:3 phản ứng xảy ra hoàn toàn.</p>				

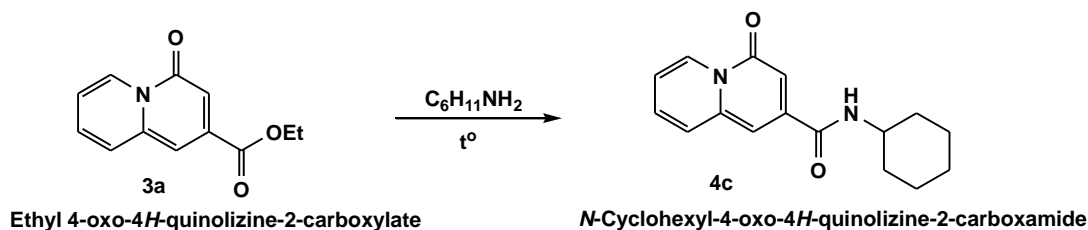
\* **Kết luận:** Điều kiện tốt nhất để thực hiện phản ứng tổng hợp amide (4b) bằng phương pháp đun hồi lưu như sau:

- Tỉ lệ mol (3a):benzylamine = 1:3
- Nhiệt độ 160°C
- Thời gian 5 giờ

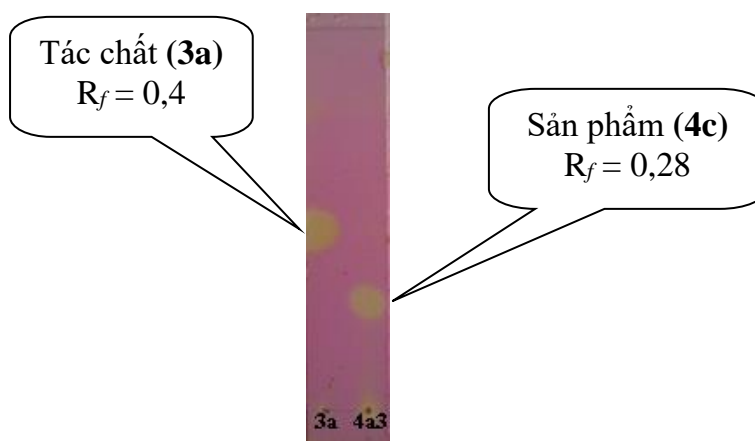
Trong điều kiện này, hiệu suất thu được sản phẩm (**4b**) là 70% ( $R_f = 0,24$ ; EtOAc).

### 4.2.3 Tổng hợp *N*-cyclohexyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4c**)

*N*-Cyclohexyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4c**) được tổng hợp từ (**3a**) và cyclohexylamine. Phương trình phản ứng như sau:



Tương tự như đối với benzylamine, amide (**4c**) cũng được tổng hợp trực tiếp từ cyclohexylamine và (**3a**) trong điều kiện không sử dụng xúc tác. Đầu tiên phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 150°C trong 5 giờ, tỷ lệ mol tác chất (**3a**):cyclohexylamine = 1:3. Sắc ký bản mỏng thu được sau phản ứng cho thấy có sự xuất hiện vết mới ( $R_f = 0,28$ ; EtOAc) (Hình 9). Sản phẩm thô thu được sau phản ứng được kết tinh lại trong EtOAc thu được chất rắn tinh khiết màu vàng (hiệu suất 75%) (Hình 10).



**Hình 9.** Sắc ký bản mỏng tổng hợp (**4c**) (Dung môi giải ly EtOAc)



**Hình 10. Sản phẩm (4c)**

*4.2.3.1 Xác định cấu trúc sản phẩm (4c) (phụ lục 5)*

Cấu trúc sản phẩm (4c) được xác định bằng phương pháp phổ  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ . Kết quả được trình bày trong Bảng 14 và 15.

- **Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ )** (phụ lục 5.1-5.3): cho thấy các tín hiệu cộng hưởng ứng với nhóm ester  $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_3$  biến mất, thay vào đó là sự xuất hiện dạng mũi đôi của proton gắn vào nitơ ở vị trí 8,47 ppm (d,  $J = 8$  Hz) và các tín hiệu cộng hưởng của nhóm cyclohexyl, cụ thể như sau:

+ 1 mũi ba tại vị trí 3,75 ppm (t,  $J = 3,75$  Hz) là tín hiệu của nhóm  $-\text{CH}$  gắn vào nitơ.

+ 5 mũi ở các vị trí 1,81 ppm (s, 2H); 1,73 ppm (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H); 1,61 ppm (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H); 1,36-1,26 ppm (m, 4H); 1,14 ppm (t,  $J = 10,5$  Hz, 1H) là tín hiệu của 10 proton trên vòng cyclohexyl.

- **Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  kết hợp với DEPT (125 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ )** (phụ lục 5.4-5.7): cho thấy có 13 carbon, trong đó có: 4 carbon tứ cấp gồm 2 nhóm  $\text{C=O}$  ở vị trí 164,02; 157,38 ppm, 2 carbon tứ cấp ở vị trí 143,34; 142,31 ppm và 1 nhóm  $\text{CH}$  ở vị trí 48,63 ppm. Do có sự đối xứng trong vòng cyclohexyl nên 5 nhóm  $-\text{CH}_2$  trên vòng chỉ thể hiện 3 tín hiệu cộng hưởng ở các vị trí 39,0; 25,18 và 24,83 ppm.

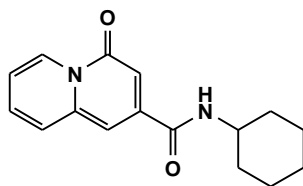
**Bảng 14. Dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$  của sản phẩm (4c)**

Tt	Số và loại proton	$\delta$ (ppm)	Mũi, $J$ (Hz)
1	1H, CH	8,97	d, $J = 7,5$
2	1H, N-H	8,47	d, $J = 8$
3	1H, CH	7,89	d, $J = 9$
4	1H, CH	7,6	t, $J = 7,5$
5	1H, CH	7,26	t, $J = 7$
6	1H, CH	7,19	s
7	1H, CH	6,8	s
8	1H, N-CH	3,75	t, $J = 3,75$
9	2H, CH	1,81	s
10	2H, CH	1,73	d, $J = 5,5$
11	1H, CH	1,61	d, $J = 12,5$
12	4H, CH	1,36-1,26	m
13	1H, CH	1,14	t, $J = 10,5$

**Bảng 15. Dữ liệu phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của sản phẩm (4c)**

Tt	$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\delta\text{ppm}$ )	DEPT 135	DEPT 90	Kết luận
1	164,02	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}=\text{O}$
2	157,38	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}=\text{O}$
3	143,34	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}<$
4	142,31	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}<$
5	130,87	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
6	126,5	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
7	116,68	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
8	104,88	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
9	101,08	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
10	48,63	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
11	32,16	Mũi âm	Biến mất	$-\text{CH}_2-$
12	25,18	Mũi âm	Biến mất	$-\text{CH}_2-$
13	24,83	Mũi âm	Biến mất	$-\text{CH}_2-$

Từ kết quả phổ nghiệm trên, có thể xác định đây là cấu trúc của *N-cyclohexyl-4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide*.






#### 4.2.3.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (4c)

Sau khi đã xác định chính xác cấu trúc (4c), đề tài tiếp tục tiến hành khảo sát tìm điều kiện tối ưu tổng hợp (4c) bằng phương pháp đun hồi lưu cổ điển. Ở mỗi điều kiện khảo sát, hỗn hợp sau phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Lượng cyclohexylamine được sử dụng cao hơn so với tác chất (3a). Cyclohexylamine cũng hòa tan tốt (3a) nên đồng thời được sử dụng như dung môi cho phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được đun, khuấy ở các mức nhiệt độ tăng dần. Đầu tiên, phản ứng được thực hiện ở 130°C. Tuy nhiên, sau một thời gian quan sát sắc ký bản mỏng vẫn còn vết tác chất nên nhiệt độ tiếp tục được tăng lên đến 150°C cho đến khi phản ứng đã hết vết tác chất. Giữ phản ứng ở nhiệt độ này, tiến hành theo dõi thời gian phản ứng để tìm thời gian phản ứng thích hợp. Từ những kết quả thu được ở Bảng 16 cho thấy, sau 5 giờ, vết tác chất đã hết và xuất hiện vết sản phẩm (4c).

Biết được nhiệt độ và thời gian cần thiết cho phản ứng, đề tài tiếp tục tiến hành khảo sát tỷ lệ mol tác chất. Tác chất (3a) và cyclohexylamine lần lượt được khảo sát ở các tỉ lệ mol 1:1, 1:2 và 1:3. Sắc ký bản mỏng thu được ở các tỷ lệ mol khác nhau cho thấy ở tỷ lệ mol (3a):cyclohexylamine = 1:3 phản ứng đã xảy ra hoàn toàn.

**Bảng 16. Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp *N*-cyclohexyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (4c)**

Tt	Nhiệt độ	Thời gian	Tỉ lệ mol tác chất	TLC
<b>Khảo sát nhiệt độ phản ứng</b>				 <p>3a 130 140 150</p> <p>EtOAc</p>
1	130°C	5 giờ	(3a):cyclohexylamine = 1:5	
2	140°C	5 giờ	(3a):cyclohexylamine = 1:5	
3	150°C	5 giờ	(3a):cyclohexylamine = 1:5	
<p>☞ Nhận xét: Ở 150°C phản ứng đạt độ chuyển hóa tốt nhất.</p>				
<b>Khảo sát thời gian phản ứng</b>				 <p>3a 4h 4.5h 5h</p> <p>EtOAc</p>
4	150°C	4 giờ	(3a):cyclohexylamine = 1:5	
5	150°C	4,5 giờ	(3a):cyclohexylamine = 1:5	
6	150°C	5 giờ	(3a):cyclohexylamine = 1:5	
<p>☞ Nhận xét: Sau 5 giờ vết sản phẩm (4c) xuất hiện rõ hơn và vết tác chất biến mất.</p>				
<b>Khảo sát tỉ lệ mol tác chất</b>				 <p>3a 1:1 1:2 1:3</p> <p>EtOAc</p>
7	150°C	5 giờ	(3a):cyclohexylamine= 1:1	
8	150°C	5 giờ	(3a):cyclohexylamine= 1:2	
9	150°C	5 giờ	(3a):cyclohexylamine= 1:3	
<p>☞ Nhận xét: Với tỉ lệ mol (3a):cyclohexylamine = 1:3 phản ứng xảy ra hoàn toàn..</p>				

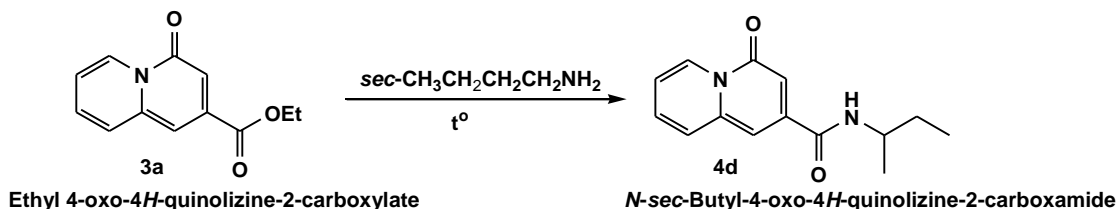
\* **Kết luận:** Điều kiện tốt nhất để thực hiện phản ứng tổng hợp amide (4c) bằng phương pháp đun hồi lưu như sau:

- Tỉ lệ mol (3a):cyclohexylamine = 1:3
- Nhiệt độ 150°C
- Thời gian 5 giờ

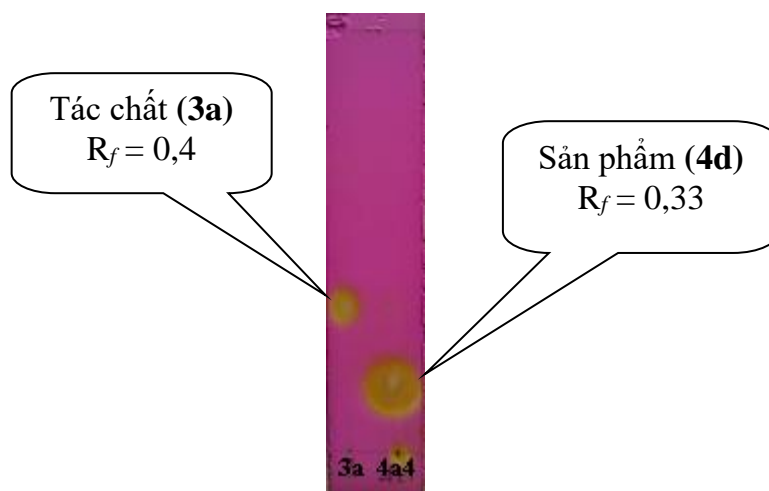
Trong điều kiện này, hiệu suất thu được sản phẩm (**4c**) là 75% ( $R_f = 0,28$ ; EtOAc).

#### 4.2.4 Tổng hợp *N*-*sec*-butyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4d**)

*N*-*sec*-Butyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4d**) được tổng hợp từ (**3a**) và *sec*-butylamine. Phương trình phản ứng như sau:



Tương tự như đối với *n*-butylamine, amide (**4d**) cũng được tổng hợp trực tiếp từ *sec*-butylamine với (**3a**) và không sử dụng xúc tác. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 90°C trong 10 giờ, tỷ lệ mol tác chất (**3a**):*sec*-butylamine = 1:5. Sắc ký bản mỏng thu được sau phản ứng cho thấy có sự xuất hiện vết mới ( $R_f = 0,33$ ; EtOAc) (Hình 11). Sản phẩm thô thu được sau phản ứng được kết tinh lại trong EtOAc thu được chất rắn tinh khiết màu vàng (hiệu suất 78%) (Hình 12).



Hình 11. Sắc ký bản mỏng tổng hợp (**4d**) (Dung môi giải ly EtOAc)



**Hình 12. Sản phẩm (4d)**

4.2.4.1 *Xác định cấu trúc sản phẩm (4d) (phụ lục 6)*

Cấu trúc sản phẩm (4d) được xác định bằng phương pháp phổ  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ . Kết quả được trình bày trong Bảng 17 và 18.

- **Phổ  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ )** (phụ lục 6.1-6.3): cho thấy các tín hiệu cộng hưởng ứng với nhóm ester  $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_3$  biến mất, thay vào đó là sự xuất hiện dạng mũi đôi của proton gắn vào nitơ ở vị trí 8,41 ppm (d,  $J = 8$  Hz) và các tín hiệu cộng hưởng của nhóm *sec*-butyl, cụ thể như sau:

- + 1 mũi nhọn tại vị trí 3,92 ppm là tín hiệu của nhóm  $-\text{CH}$  gắn vào nitơ.
- + 2 mũi đa tại vị trí 1,57-1,47 ppm là tín hiệu của nhóm  $-\text{CH}_2$ .
- + 1 mũi đôi tại vị trí 1,14 ppm (d,  $J = 6,5$  Hz) và 1 mũi ba tại vị trí 0,87 ppm (t,  $J = 7,25$  Hz) là tín hiệu của 2 nhóm  $-\text{CH}_3$ .
- + 6 mũi cộng hưởng ở các vị trí 8,98; 7,89; 7,6; 7,27; 7,2; 6,8 ppm là tín hiệu của 6 proton hiện diện trên vòng quinolizine.

- **Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  kết hợp với DEPT ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta\text{ppm}$ )** (phụ lục 6.4-6.6): cho thấy có 13 carbon, trong đó có: 4 carbon tứ cấp gồm 2 nhóm  $\text{C}=\text{O}$  ở vị trí 164,3; 157,35 ppm và 2 carbon tứ cấp ở vị trí 143,37; 142,31 ppm. Ngoài ra còn có:

- + 6 nhóm CH ở các vị trí 130,85; 126,48; 116,63; 104,8; 101,02 và 46,71 ppm.
- + 1 nhóm  $\text{CH}_2$  ở vị trí 28,63 ppm.
- + 2 nhóm  $\text{CH}_3$  ở vị trí 20,02 và 10,63 ppm.



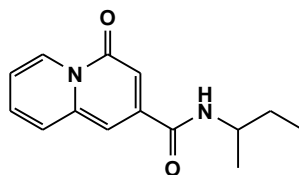
**Bảng 17. Dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$  của sản phẩm (4d)**

TT	Số và loại proton	$\delta$ (ppm)	Mũi, $J$ (Hz)
1	1H, CH	8,98	d, $J = 2,67$
2	1H, N-H	8,41	d, $J = 8$ Hz
3	1H, CH	7,89	d, $J = 9$
4	1H, CH	7,62-7,59	m
5	1H, CH	7,28-7,25	m
6	1H, CH	7,2	d, $J = 1$
7	1H, CH	6,8	d, $J = 1,5$
8	1H, N-CH	3,94-3,89	m
9	2H, $-\text{CH}_2$	1,57-1,47	m
10	3H, $-\text{CH}_3$	1,14	d, $J = 6,5$
11	3H, $-\text{CH}_3$	0,87	t, $J = 7,25$

**Bảng 18. Dữ liệu phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của sản phẩm (4d)**

Tt	$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\delta\text{ppm}$ )	DEPT 135	DEPT 90	Kết luận
1	164,3	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}=\text{O}$
2	157,35	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}=\text{O}$
3	143,37	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}<$
4	142,31	Biến mất	Biến mất	$>\text{C}<$
5	130,85	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
6	126,48	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
7	116,63	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
8	104,8	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
9	101,02	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
10	46,71	Mũi dương	Mũi dương	$-\text{CH}=\text{}$
11	28,63	Mũi âm	Biến mất	$-\text{CH}_2-$
12	20,02	Mũi dương	Biến mất	$-\text{CH}_3$
13	10,63	Mũi dương	Biến mất	$-\text{CH}_3$

Từ kết quả phổ nghiệm trên, có thể xác định đây là cấu trúc của *N-sec-butyl-4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxamide*.



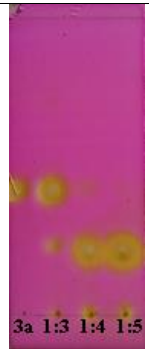


#### 4.2.4.2 Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp (4d)

Sau khi đã xác định chính xác cấu trúc (4d), đề tài tiếp tục tiến hành khảo sát tìm điều kiện tối ưu tổng hợp (4d) bằng phương pháp đun hồi lưu cổ điển. Ở mỗi điều kiện khảo sát, hỗn hợp sau phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Nhiệt độ phản ứng được khảo sát đầu tiên. Lượng *sec*-butylamine được sử dụng dư nhiều hơn so với (3a). *sec*-Butylamine cũng có khả năng hòa tan tốt (3a) nên đồng thời được sử dụng như dung môi cho phản ứng. Hỗn hợp phản ứng lần lượt được đun, khuấy ở các nhiệt độ 70°C, 80°C và 90°C. Kết quả cho thấy ở 90°C phản ứng đạt được độ chuyển hóa tốt và được chọn làm nhiệt độ tốt nhất cho phản ứng. Giữ phản ứng ở nhiệt độ này, đề tài tiếp tục tiến hành theo dõi thời gian phản ứng. Kết quả thu được ở các khoảng thời gian 9 giờ; 9,5 giờ và 10 giờ cho thấy, sau 10 giờ, vết sản phẩm (4d) đã xuất hiện rõ và vết tác chất (3a) không còn.

Biết được nhiệt độ và thời gian cần thiết cho phản ứng, tỉ lệ mol tác chất tiếp tục được khảo sát. Tác chất (3a) và *sec*-butylamine lần lượt được khảo sát ở các tỷ lệ mol 1:3, 1:4 và 1:5. Sắc ký bản mỏng thu được sau phản ứng cho thấy ở tỉ lệ mol (3a):*sec*-butylamine = 1:5 phản ứng xảy ra hoàn toàn.

**Bảng 19. Khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp *N*-*sec*-butyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (4d)**

Tt	Nhiệt độ	Thời gian	Tỉ lệ mol tác chất	TLC
<b>Khảo sát nhiệt độ phản ứng</b>				
1	70°C	10 giờ	(3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:5	
2	80°C	10 giờ	(3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:5	
3	90°C	10 giờ	(3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:5	
↪ Nhận xét: Ở 90°C phản ứng đạt độ chuyển hóa tốt nhất.				EtOAc
<b>Khảo sát thời gian phản ứng</b>				
4	90°C	9 giờ	(3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:5	
5	90°C	9,5 giờ	(3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:5	
6	90°C	10 giờ	(3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:5	
↪ Nhận xét: Sau 10 giờ vết sản phẩm (4d) xuất hiện rõ hơn và vết tác chất biến mất.				EtOAc
<b>Khảo sát tỉ lệ mol tác chất</b>				
7	90°C	10 giờ	(3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:3	
8	90°C	10 giờ	(3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:4	
9	90°C	10 giờ	(3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:5	
↪ Nhận xét: Với tỉ lệ mol (3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:5 phản ứng xảy ra hoàn toàn.				EtOAc

\* **Kết luận:** Điều kiện tốt nhất để thực hiện phản ứng tổng hợp amide (4d) bằng phương pháp đun hồi lưu như sau:

- Tỉ lệ mol (3a):*sec*-butylamine = 1:5
- Nhiệt độ 90°C
- Thời gian 10 giờ

Trong điều kiện này, hiệu suất thu được sản phẩm (4d) là 78% ( $R_f = 0,33$ ; EtOAc).

### 4.3 KẾT QUẢ THỬ HOẠT TÍNH SINH HỌC

Các dẫn xuất 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide được thử nghiệm sơ bộ hoạt tính kháng khuẩn tại Bộ môn Sinh học – Khoa Khoa học Tự nhiên – Trường Đại học Cần Thơ trên 02 dòng vi khuẩn: *Salmonella enterica* và *Escherichia coli*. Kết quả được trình bày trong Bảng 20.

**Bảng 20. Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn**

Tt	Tên mẫu	Nồng độ ức chế sự phát triển của vi khuẩn ( $\mu\text{g/ml}$ )	
		<i>Salmonella enterica</i>	<i>Escherichia coli</i>
1	<i>N</i> -Butyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide ( <b>4a</b> )	128	128
2	<i>N</i> -Benzyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide ( <b>4b</b> )	128	128
3	<i>N</i> -Cyclohexyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide ( <b>4c</b> )	128	128
4	<i>N</i> -sec-Butyl-4-oxo-4 <i>H</i> -quinolizine-2-carboxamide ( <b>4d</b> )	128	128

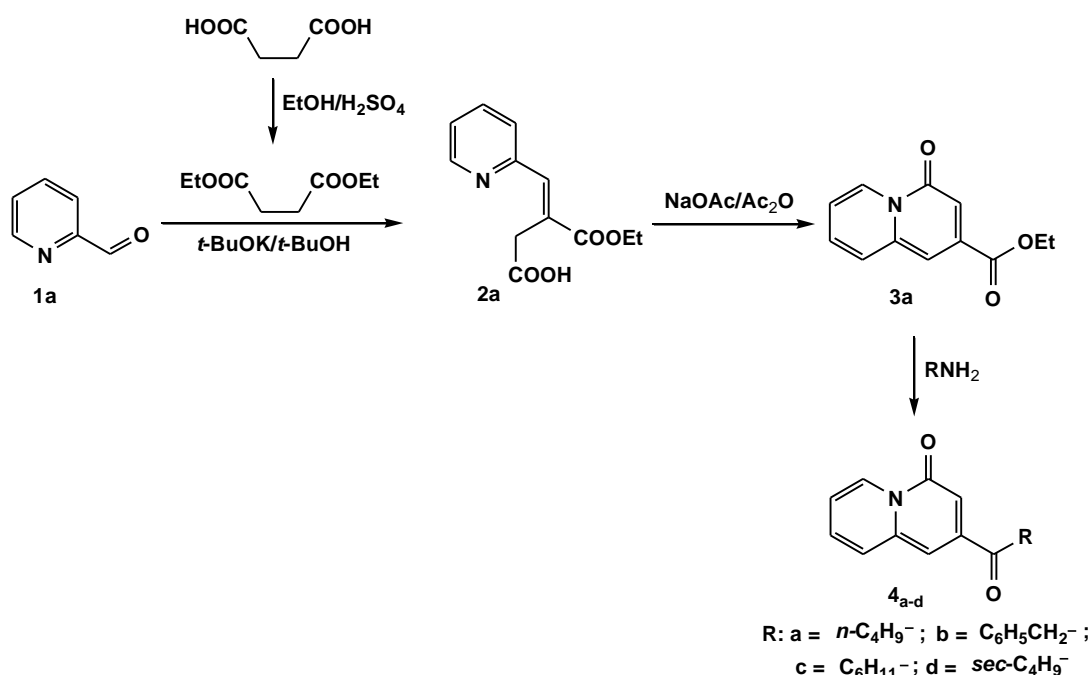
Như vậy, kết quả thử nghiệm cho thấy 04 dẫn xuất 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide đều có hoạt tính kháng khuẩn ở nồng độ 128 ( $\mu\text{g/ml}$ ).

## KẾT LUẬN



Các kết quả mà đề tài đạt được có thể tóm tắt như sau:

- Xây dựng thành công quy trình tổng hợp một vài dẫn xuất quinolizine từ aldehyde thơm dị vòng tương ứng là 2-pyridinecarbaldehyde bằng phương pháp 2 bước: ngưng tụ Stobbe-ghép vòng. Đây là kết quả lần đầu tiên được công bố về thực hiện phản ứng ngưng tụ Stobbe cho các aldehyde thơm dị vòng. Cấu trúc chất (**3a**) đã được chứng minh dựa trên các phương pháp phân tích phổ hiện đại: IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, HMBC, HSQC, MS. Từ cấu trúc core (**3a**) thực hiện được phản ứng amide hóa lần lượt với *n*-butylamine, benzylamine, cyclohexylamine và *sec*-butylamine tạo thành 4 dẫn xuất mới *N*-butyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4a**), *N*-benzyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4b**), *N*-cyclohexyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4c**), *N*-*sec*-butyl-4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide (**4d**) với quy trình và điều kiện phản ứng cụ thể như sau:



Tt	Sản phẩm	Điều kiện phản ứng			
		Tỷ lệ mol	Nhiệt độ	Thời gian	Hiệu suất
1.	2a	(1a):diethylsuccinate: <i>t</i> -BuOK = 1:2:2	50°C	2 giờ	67%
2.	3a	(2a):Ac <sub>2</sub> O:NaOAc = 1:3:0,4	Nhiệt độ phòng	90 phút	71%
3.	4a	(3a): <i>n</i> -butylamine = 1:5	90°C	5 giờ	81%
4.	4b	(3a):benzylamine = 1:3	160°C	5 giờ	70%
5.	4c	(3a):cyclohexylamine = 1:3	150°C	5 giờ	75%
6.	4d	3a): <i>sec</i> -butylamine = 1:5	90°C	10 giờ	78%

- Các dẫn xuất (4a), (4b), (4c) và (4d) đều có hoạt tính kháng 02 dòng vi khuẩn: *Salmonella enterica* và *Escherichia coli* ở nồng độ 128 (µg/ml).
- Bài báo “*Tổng hợp dẫn xuất 4-oxo-4H-quinolizin-2-cacboxamit*” đăng trên T. 50(5A), pp 105-108, tháng 10 năm 2012, Tạp chí Hóa học của Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, đồng thời được mời tham dự và báo cáo tại Hội thảo khoa học toàn quốc “*Hóa dược phẩm Việt Nam – Tiềm năng và triển vọng*”.
- Bài báo “*New method for the synthesis of quinoline-based core structures and benzopyridine-carboxamides*” đăng trên Kỷ yếu Hội nghị trong khuôn khổ “*The analytia Vietnam Conference 2013 - The International Conference on Analytical Sciences and Life Science*” tháng 4 năm 2013, pp 37-42.

## KIẾN NGHỊ



Vì thời gian thực hiện đề tài có hạn, chúng tôi kiến nghị một số điểm cho hướng nghiên cứu tiếp theo như sau:

1. Tổng hợp thêm nhiều dẫn xuất khác nhau từ cấu trúc core 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxylate.
2. Nghiên cứu sử dụng các phương pháp mới như siêu âm, vi sóng để tổng hợp các dẫn xuất quinolizine.
4. Nghiên cứu ứng dụng phản ứng ngưng tụ Stobbe trên aldehyde của các dị vòng thơm khác.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO



### Tài liệu tiếng Việt

- (1) GS. TSKH Nguyễn Minh Thảo (2001), *Hóa học các hợp chất dị vòng*, NXB Giáo dục.
- (2) Huỳnh Minh Huy (2010), *Nghiên cứu tổng hợp chất tương tự Marmelin*, Luận văn thạc sĩ Hóa học, Trường Đại học Cần Thơ.
- (3) PGS. TS. Đỗ Đình Răng (2006), *Hóa học Hữu cơ*, Tập 3, NXB Giáo dục.
- (4) Từ Thị Kim Cúc, *Ứng dụng vi sóng trong tổng hợp dẫn xuất quinoline*, Luận văn thạc sĩ Hóa học.

### Tài liệu tiếng Anh

- (5) A.R.Katrizky, *Advances in heterocyclic chemistry*, Elsevier Ltd. All rights reserved, **1982**, 31, pp. 2-16, ISBN 0-12-020631-5.
- (6) Anjaneyulu, A. S. R.; Raghu, P.; Ramakrishna Rao, K. V.; Sastry, Ch. V. M.; Umasundari, P.; Satyanarayana, P.;, *On The Stereoselectivity of Stobbe Condensation with Ortho Substituted Aromatic Aldehydes: (E, Z) Configuration of Monobenzylidenesuccinates and Dibenzylidenesuccinic Anhydrides*, *Curr. Science*, **1984**, 53, pp. 239-243.
- (7) Andrew N. Lowell, Michael W. Fennie, and Marisa C. Kozlowski, *A Concise Synthesis of the Naphthalene Portion of Purpuromycin*, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, pp. 1911-1918.
- (8) B.S. Thyagarajan, P.V.Gopalakrishnan, *Tetrahedron.*, **1964**, 20, 1051.
- (9) B.S. Thyagarajan, P.V.Gopalakrishnan, *Tetrahedron.*, **1965**, 21, 945.
- (10) B.S. Thyagarajan, P.V.Gopalakrishnan, *Tetrahedron.*, **1964**, 23, 3851.
- (11) B.S. Thyagarajan, K. Rajagopalan, *Tetrahedron.*, **1963**, 19, 1483.
- (12) B. S. Thyagarajan and P. V. Gopalakrishnan, *Tetrahedron*, **1965**, 21, 3851.



- (13) B. S. Thyagarajan and P. V. Gopalakrishnan, *Tetrahedron*, **1967**, 23, 945.
- (14) B. S. Thyagarajan and P. V. Gopalakrishnan, *Tetrahedron*, **1965**, 21, 3305.
- (15) Bringmann, G.; Reichert, Y.; Kane, V., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 3539.
- (16) Bahareh Tamaddoni Jahromi, Ali Nemati Kharat, Sahar Foroutannejad, *Synthesis, Characterization and Cytotoxic Activity of 8-Hydroxyquinoline Derivatives*, Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, **2011**, 2(2), pp. 61-71.
- (17) C. Avendaño and J. C. Menéndez, *Bicyclic 6-6 Systems with One Bridgehead (Ring Junction) Nitrogen Atom: No Extra Heteroatom*, Elsevier Ltd. All rights reserved, **2008**, pp. 3.
- (18) Chiari E.; Oliveira A. B.; Prado M. A. F.; Alves R. J.; Galvão L. M. C.; Araujo F. G., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1996**, 40, 613.
- (19) Eliopoulos, G. M. et al., *In vitro activity of A-86719.1, a novel 2-Pyridone antimicrobial agent*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **1995**, 39, pp. 850-853.
- (20) Elias A. Couladouros, Alexandros T. Strongilos, *Synthesis of Hydroxylated Naphthoquinone Derivatives*, Eur. J. Org. Chem., **2002**, pp. 3341-3350.
- (21) Fatma Al-Omran, Abdel-Zaher A. Elassar and Adel A. El-Khair, *Synthesis of Condensed Heteroaromatics: Novel Synthesis of Aminoquinolizinone Derivatives as Anti-HIV Agents*, Tetrahedron, **2001**, 57, pp. 10163-10170.
- (22) Fournet, A.; Vagneur, B.; Richomme, P.; Bruneton, J., *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 2116.
- (23) Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J., *J. Nat. Prod.*, **1993**, 56, 1547.
- (24) Fournet, A.; Barrios, A.A.; Muñoz, V.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**, 37, 859.
- (25) Fodale V, Santamaria LB, Laudanosine, *an atracurium and cisatracurium metabolite*, Eur J Anaesthesiol, **2002**, 19(7), pp. 466-473.
- (26) F.S.G.Soliman and T. Kappe, *Pharmazie*, **1977**, 32, 278, .

- (27) Govindachari, T.R; Rajadurai, S; Subramanian, M; Thyagarajan, B.S. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3839.
- (28) G . R. Clemo, W. M. Morgan, and R. Raper. *J. Chem, Soc.*, **1936**, 1025.
- (29) G . Buchmann and W. Duchna. *Pharmazie*, **1968**, 23, 301.
- (30) Georg Merck, *Preliminary notice of a new organic base in opium*, *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **1848**, vol. 66, pp. 125-128.
- (31) G. Kobayashi, Y. Matsuda, and R.Natsuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, 21, 921.
- (32) Harold King, 64. *Curare alkaloids. Part VII. Constitution of dextrotubocurarine chloride*, *J Chem Soc*, **1948**, pp. 265-266.
- (33) Hart, R. J.; Heller, H. G.; Overcrowded Molecules. Part VII. Thermal and Photochemical Reactions of Photochromic (E)- and (Z)-Benzylidene(diphenylmethylene)-succinic Anhydrides and Imides, *J. C. S. Perkin I*, **1972**, pp. 1321-1324.
- (34) Jie Jack Li, *Name reactions*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2009**, pp. 532-533.
- (35) Johnson, W. S.; McCloskey, A. L.; Dunnigan, D. A., *The Mechanism of the Stobbe Condensation*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, pp. 514-517.
- (36) Joule, J. A., and K. Mills. *Heterocyclic Chemistry*. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science, **2000**, pp 121-143. ISBN: 9780632054534.
- (37) Kenichirou Yokota, Masayori Hagimori, Yasuhiro Shigemitsu, Naoko Mizuyama, Bo-Cheng Wang, and Yoshinori Tominaga, *Synthesis of Quinolizino[3,2-a]quinolizine Derivatives and Their Fluorescence*, *heterocycles*, **2009**, 78(5), pp.1271-1279, ISSN:03855414.
- (38) Kuner, P. et al., *Controlling polymerization of beta-amyloid and prion-derived peptides with synthetic small molecule ligands*, *Journal of Biological Chemistry*, **2000**, 275, pp. 1673-1678.
- (39) Lalaoui Korrichi, Bendjeddou Dalila and Satta Dalila, *Quinolines Antioxydant Activity Structure Activity Relation-Ship*, *European J. of Biol. Sci.*, **2009**, 1(3), pp. 32-36.

- (40) L. Wu, H. Ling, L. Li, L. Jiang, M. He, *Beneficial effects of the extract from Corydalis yanhusuo in rats with heart failure following myocardial infarction*, The Journal of pharmacy and pharmacology, **2007**, 59(5), pp. 695–701.
- (41) M.Rudrapal and D. Chetia, *Novel 4-aminoquinoline analogues as antimalarial agents: A review*, Der Pharmacia Lettre, **2011**, 3(3), pp. 29-36.
- (42) Nicolaou, K.C.; Gross, J.L.; Kerr, M.A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 735.
- (43) Otten, P.A., London, R.E., Levy, L.A., *4-oxo-4H-quinolizine-3-carboxylic acids as Mg<sup>2+</sup> selective, fluorescent indicators*, Bioconjugate Chem., **2009**, 12, pp. 203-212.
- (44) Peter J. Gibbs and Kenneth R. Seddon, *Berberine: Alternative Medicine Review*, London: British Library, **2000**, 5(2), pp. 175–1777. ISBN 0-7123-0649-8.
- (45) R. M. Acheson and D. A. Robinson, *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1629.
- (46) R. M. Acheson and I. M. Woollard, *J. C. S. Perkin I*, **1975**, 446.
- (47) Raheem I.T.; Goodman, S.N.; Jacobsen, E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 706.
- (48) S. I. Goldberg and A. H. Lipkin, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1823.
- (49) S. I. Goldberg and A. H. Lipkin, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 242.
- (50) Sahu N.S.; Pal C.; Mandal N.B.; Banerjee, S.; Raha, M.; Kundu, A.P.; Basu, A.; Ghosh, M.; Roy, K.; Bandyopadhyay, S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 1687.
- (51) S. Hoogewerf and W.A. van Dorp, *On an isomer of quinoline*, Collection of Work in Chemistry in the Netherlands, **1885**, vol. 4, no.4, pp. 125-129.
- (52) Stork, G.; Nim, D., Fujimoto, A., Koft, E., Balkevec, J., Tata, J.R., Dake, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3239.
- (53) T. Kato and T. Chiba, *Yukuqoku Zusshi*, **1969**, 89,1464.
- (54) T. Kato. T. Chiba. and S. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1974**, 22, 744.
- (55) Tumer, R.R., Woodward, R.R., *The Chemistry of the Cinchona Alkaloids*, in The Alkaloids, Manske, R.H.F., Ed.; Academic Press: New York, **1953**, Vol. 3, Ch. 16.

- (56) TC. Birdsall, GS. Kelly, *Berberine: Therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants*, *Alternative Medicine Reviews*, **1997**, 2(2), pp. 94-103.
- (57) T. Kappe, *Monatsh. Chem.*, **1967**, 98, 874.
- (58) Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 43, 5274.
- (59) Wright, C.W.; Addae-Kyereme, J.; Breen, A.-G.; Brown, J.E.; Cox, M.F.; Croft, S.L.; Gökçek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R.M.; Pollet, P.L., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 3187.
- (60) Vladímir V. Kouznetsov, Leonor Y. Vargas Méndez and Carlos M. Meléndez Gómez, *Recent Progress in the Synthesis of Quinolines*, *Current Organic Chemistry*, Bentham Science Publishers Ltd., **2005**, 9, pp. 141-161.
- (61) Yeh-Long Chen, Hsien-Ming Hung, Chih-Ming Lu, Kuang-Chieh Li and Cherng-Chyi Tzeng, *Synthesis and anticancer evaluation of certain indolo[2,3-b]quinoline derivatives*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, pp. 6539-6546.
- (62) Yi-Sheng Xu, Cheng-Chu Zeng, Zi-Guo Jiao, Li-Ming Hu and Ru-gang Zhong, *Design, Synthesis and Anti-HIV Integrase Evaluation of 4-Oxo-4H-quinolizine-3-carboxylic Acid Derivatives*, *Molecules*, **2009**, 14(2), pp. 868-883.
- (63) Yoshikazu Asahina, Ichiro Araya, Kazuhiko Iwase, Fujio Inuma, Masaki Hosaka, and Takayoshi Ishizaki, *Synthesis and Antibacterial Activity of the 4-Quinolone-3-carboxylic Acid Derivatives Having a Trifluoromethyl Group as a Novel N-1 Substituent*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48(9), pp. 3443-3446.
- (64) Zimmerman, H. E.; Ahramjian, L.; *Overlap Control of Organic Reactions. II. The Stereochemistry of the Perkin Reaction and Related Condensation Reactions*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, pp. 2086-2091.