

## TỔNG HỢP DẪN XUẤT QUINOLIZINE - CHALCONE

Lê Thị Mỹ Tiên<sup>1</sup> và Ngô Khắc Không Minh<sup>1</sup><sup>1</sup>Trường Đại học Kỹ thuật - Công nghệ Cần Thơ

Email: nkkminh@ctu.edu.vn

**Thông tin chung:**

Ngày nhận bài:

08/7/2025

Ngày nhận bài sửa:

29/7/2025

Ngày duyệt đăng:

05/8/2025

**TÓM TẮT**

Hợp chất mới 2-(3-(4-methoxybenzoyl)oxiran-2-yl)-4H-quinolizin-4-one đã được tổng hợp thành công thông qua chuỗi phản ứng ngưng tụ/tao vòng kiểu Stobbe, xuất phát từ nguyên liệu ban đầu là 2-pyridinecarbaldehyde trong điều kiện xúc tác base mạnh potassium *tert*-butylate. Quy trình tổng hợp được tối ưu hóa và cho hiệu suất sản phẩm ở mức khá cao. Cấu trúc hóa học của hợp chất đã được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại, bao gồm MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, COSY, DEPT, HMBC và HSQC. Kết quả này chứng minh tính khả thi của phương pháp tổng hợp và mở ra triển vọng cho việc phát triển các dẫn xuất mới có khung quinolizinone-epoxide với tiềm năng ứng dụng trong nghiên cứu dược lý.

**Từ khóa:** Chalcone, phản ứng Stobbe, quinolizine

**1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Từ lâu, con người đã biết cách chiết tách các hợp chất tự nhiên từ thực vật và động vật, sau đó tinh chế thành dạng tinh khiết để ứng dụng trong điều trị bệnh [1]. Việc nghiên cứu các hợp chất này đã giúp làm rõ mối liên hệ giữa cấu trúc hóa học, nhóm chức, khung carbon và hoạt tính sinh lý, từ đó thúc đẩy sự phát triển mạnh mẽ của lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, đặc biệt là tổng hợp toàn phần và bán tổng hợp. Nhờ đó, nhiều phương pháp tổng hợp mới đã được phát minh, cho phép tạo ra các hợp chất có hoạt tính sinh học cao, có tiềm năng trong điều trị các bệnh nguy hiểm, đặc biệt là ung thư [2].

Sự phát triển của khoa học và công nghệ đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc nghiên cứu và tổng hợp các dẫn xuất của quinolizine, đồng thời khảo sát các hoạt tính sinh học của chúng [3]. Các nghiên cứu cho thấy các dẫn xuất này có nhiều đặc tính sinh học quý như kháng viêm [4], kháng khuẩn [5], chống oxy hóa [6] và kháng sốt rét [7]. Nhiều công trình tổng hợp quinolizine đã được công bố. Năm 1968, Acheson và Robinson đã công bố

nghiên cứu tổng hợp 4-methoxy-4H-quinolizine, sau đó chuyển hóa thành muối tetramethoxycarbonylquinolizium [8]. Năm 2001, Otten, London và Levy đã công bố quy trình tổng hợp ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-3-carboxylate từ tác chất ban đầu 2-methylpyridine [9]. Trên cơ sở đó, Yi-Sheng Xu và cộng sự đã phát triển nhiều dẫn xuất mới mang các nhóm thế khác nhau [10]. Đến năm 2009, Kenichirou Yokota và cộng sự đã thực hiện phản ứng ngưng tụ giữa methyl 2-(pyridin-2-yl)acetate với methyl bis(methylsulfanyl)methylene-cyanoacetate trong môi trường potassium carbonate để tổng hợp nên methyl 3-cyano-4-oxo-4H-quinolizine-1-carboxylate [11]. Trong nghiên cứu này, hợp chất 2-(3-(4-methoxybenzoyl)oxiran-2-yl)-4H-quinolizin-4-one đã được tổng hợp thành công thông qua chuỗi phản ứng ngưng tụ/tao vòng kiểu Stobbe.

**2. THỰC NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

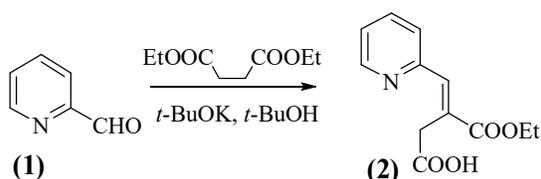
**2.1. Hóa chất:** 2-pyridinecarbaldehyde (Merck), potassium *tert*-butylate (Merck), acetonitrile (Merck), NaBH<sub>4</sub> (Merck), ethyl acetate (Merck), CH<sub>3</sub>COOH (Merck), hexane

(Merck), NaOH (Merck), NaHCO<sub>3</sub> (Merck), *tert*-butanol (Merck), *tert*-BuOK (Merck), diethyl succinate (Merck), NaCl (Merck), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Merck), CH<sub>3</sub>COONa (Merck), (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (Merck), MnO<sub>2</sub> (Merck), ethanol (Merck), HCl (Merck), triphenylphosphine (Merck), 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (Merck), THF (Merck).

## 2.2. Thực nghiệm

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

Hợp chất (*E*)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid (**2**) được tổng hợp từ 2-pyridinecarbaldehyde (**1**), phương trình tổng hợp như sau:

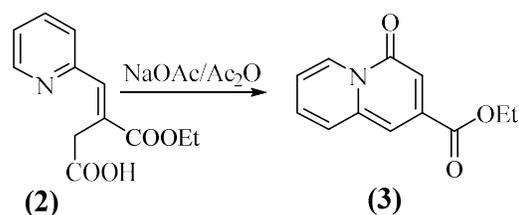


(1) 2-Pyridinecarbaldehyde

Thêm từ từ dung dịch gồm 1,12 g *t*-BuOK trong *t*-BuOH (25 mL) vào bình cầu chứa hỗn hợp gồm 2-pyridinecarbaldehyde (0,535 g) và diethyl succinate (1,74 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí N<sub>2</sub>, ở nhiệt độ 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, 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 và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel pha thường (hexane:ethyl acetate (H:E) = 2:1) thu được chất rắn kết tinh màu vàng (0,79 g, hiệu suất 67 %); R<sub>f</sub> = 0,33 (hệ giải ly H:E = 1:2).

### 2.2.2. Tổng hợp ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate (**3**)

Sản phẩm (**3**) được tổng hợp từ chất trung gian (**2**) được trình bày qua phương trình sau:

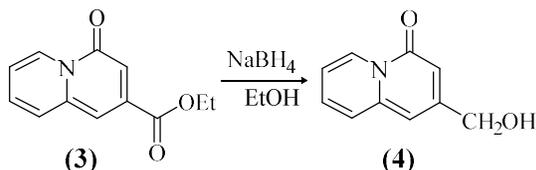


Khuấy hỗn hợp gồm (**2**) có khối lượng 0,235 g, NaOAc (0,033 g) và Ac<sub>2</sub>O (0,3 mL) trong môi trường khí N<sub>2</sub> ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Hỗn hợp sau phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa, chiết với EtOAc, rửa lại nhiều lần bằng nước cất đến khi dịch chiết 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 pha thường trong hệ dung môi (H:E = 4:1) thu được chất rắn kết tinh màu vàng (0,153 g, hiệu suất 71%); R<sub>f</sub> = 0,48 (H:E = 1:2).

### 2.2.3. Tổng hợp 2-(hydroxymethyl)-4H-quinolizine-4-one (**4**)

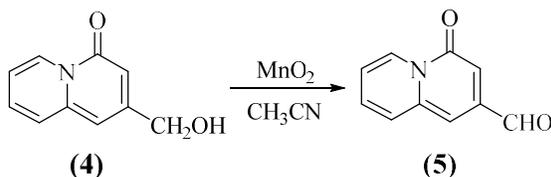
Cân NaBH<sub>4</sub> (0,38 g) vào bình cầu 50 mL đã được sấy khô, đậy kín bình cầu bằng nút cao su, thêm vào 3 mL ethanol, khuấy hỗn hợp trong môi trường khí N<sub>2</sub> ở nhiệt độ phòng với tốc độ khuấy 700 vòng/phút khoảng 5 phút. Sau đó, thêm từ từ hỗn hợp chứa ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate (**3**) (0,159 g) trong 2 mL ethanol vào hỗn hợp trên. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được acid hóa bằng dung dịch HCl 1N, rồi chiết sản phẩm bằng EtOAc, sau đó 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 và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel pha thường với hệ dung môi (H:E = 2:3) thu được một chất rắn màu vàng nhạt (0,1 g, hiệu suất 55,43 %); R<sub>f</sub> = 0,2 (dung môi giải ly EtOAc).

Phương trình tổng hợp sản phẩm (4) như sau:



2.2.4. Tổng hợp 4-oxo-4H-quinolizine-2-carbaldehyde (5)

Phương trình tổng hợp sản phẩm (5) như sau:



Khuấy trong môi trường khí N<sub>2</sub> khoảng 15 phút hỗn hợp gồm MnO<sub>2</sub> (0,87 g) và 5 mL CH<sub>3</sub>CN ở nhiệt độ phòng với tốc độ khuấy 700 vòng/phút. Thêm từ từ hỗn hợp chứa 2-(hydroxymethyl)-4H-quinolizin-4-one (4) (0,175 g) trong 5 mL CH<sub>3</sub>CN vào hỗn hợp trên. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết bằng EtOAc, sau đó rửa lại nhiều lần bằng nước cất, sau cùng 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 pha thường với hệ dung môi (H:E = 5:1) thu được sản phẩm là một chất rắn kết tinh màu vàng (0,088 g, hiệu suất 51 %); R<sub>f</sub> = 0,45 (hệ giải ly H:E = 1:5).

2.2.5 Tổng hợp dẫn xuất quinolizine-chalcone (5a)

Khuấy hỗn hợp triphenylphosphine (0,393 g) và 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (0,412 g) trong dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa có hòa tan dung môi THF. Sau khi hỗn hợp tan hết, cho từ từ 4-oxo-4H-quinolizine-2-carbaldehyde (5) (0,173 g) vào hỗn hợp. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết với diethyl ether và làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (diethyl ether:hexane = 5:95) thu được chất

rắn kết tinh màu vàng (0,19 g, hiệu suất 62,5%), R<sub>f</sub> = 0,12 (H:E = 1:1).

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Quá trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) sử dụng silica gel pha thường. Sản phẩm thu được sẽ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silica gel pha thường. Cấu trúc của sản phẩm được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại như: <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, COSY, HSQC và HMBC được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

## 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

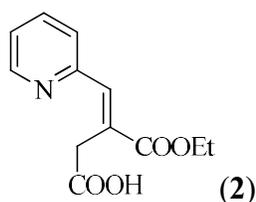
### 3.1. Hợp chất (E)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid

Cấu trúc sản phẩm (2) được xác định bằng phương pháp phổ <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR

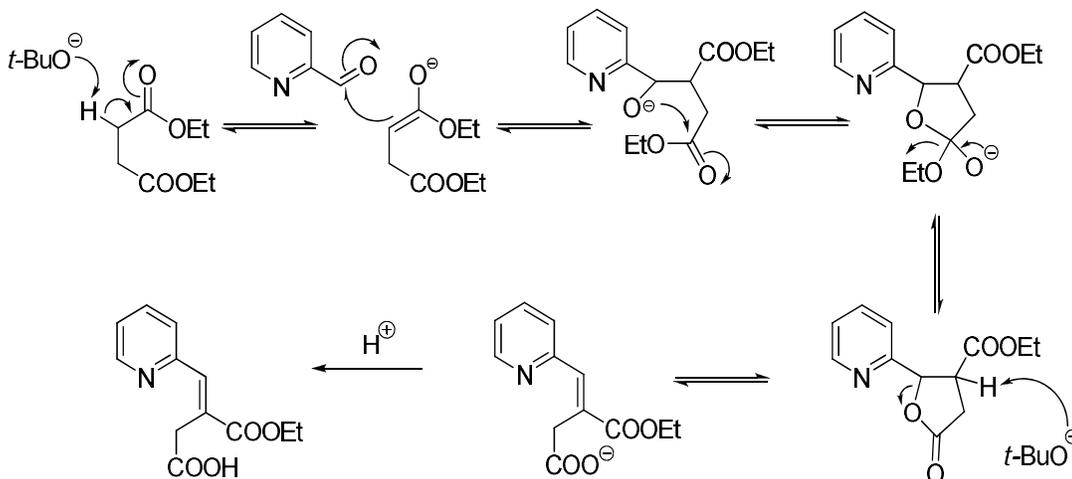
Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) cho bốn tín hiệu proton vòng thơm ở 8,62 (1H, d, J = 5,0 Hz); 7,95 (1H, m); 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz); 7,49 (1H, q, J = 4,2 Hz), tín hiệu proton ở 7,87 ppm (1H, s) là proton đặc trưng của liên kết đôi -CH=C<, đồng thời xuất hiện tín hiệu dạng quarter tại 4,34 ppm (J = 7 Hz) và tín hiệu dạng triplet tại 1,38 ppm (J = 7 Hz) là những proton đặc trưng cho nhóm ethyl ester và không có tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm -CHO.

Phổ <sup>13</sup>C-NMR kết hợp với DEPT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) cho thấy với 12 carbon hiện diện, trong đó có 4 carbon tứ cấp gồm hai nhóm C=O ở các vị trí 170,0; 166,2 ppm và hai carbon tứ cấp khác ở vị trí 152,2; 131,4 ppm. Ngoài ra còn có: 5 nhóm (-CH=) ở các vị trí 147,6; 138,8; 136,8; 126,6; 124,6 ppm; 2 nhóm (-CH<sub>2</sub>-) ở các vị trí 62,0; 36,0 ppm; 1 nhóm (-CH<sub>3</sub>) ở vị trí 14,1 ppm.

Từ dữ liệu phổ nghiệm trên, có thể xác định đây là cấu trúc sản phẩm (2) là (E)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid.



Kết quả này cho thấy phản ứng ngưng tụ Stobbe trên tác chất ban đầu là 2-pyridinecarbaldehyde để tạo chất trung gian (2) đã được tổng hợp thành công. Cơ chế phản ứng xảy ra như sau:



Hình 1. Sơ đồ cơ chế tổng hợp (E)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-2-yl)but-3-enoic acid

### 3.2. Hợp chất ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate (3)

Cấu trúc sản phẩm (3) được xác định cụ thể thông qua các phổ MS,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , HMBC, HSQC, COSY.

Phổ MS cho peak ion phân tử giả  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218$  suy ra phân tử khối của chất (3) là 217 (amu) ứng với công thức phân tử là  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ .

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) cho thấy một tín hiệu mũi bốn tại vị trí 4,43 ppm (q,  $J = 7,17$  Hz) và đồng thời có một tín hiệu mũi ba tại vị trí 1,43 ppm (t,  $J = 7,25$  Hz) là tín hiệu đặc trưng của nhóm ethyl ester ( $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ). 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.

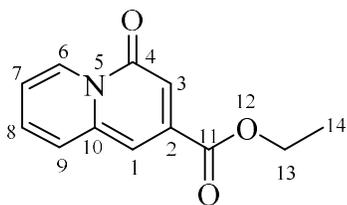
Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  kết hợp với DEPT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) cho thấy có 12 carbon,

trong đó có 4 carbon tứ cấp gồm 2 nhóm ( $>\text{C}=\text{O}$ ) ở vị trí 165,2; 158,6 ppm và 2 carbon tứ cấp ở vị trí 142,4; 138,7 ppm. Ngoài ra có: 6 carbon nhóm ( $-\text{CH}=\text{}$ ) ở các vị trí 130,2; 127,6; 126,5; 116,3; 108,72; 102,6 ppm; một carbon nhóm  $-\text{CH}_2-$  ở vị trí 61,9 ppm; một carbon nhóm  $-\text{CH}_3$  ở vị trí 14,2 ppm.

Phổ HSQC cho thấy sự tương tác giữa H và C tại vị trí mà H gắn vào như:  $\text{H}_7 \rightarrow \text{C}_7$ ;  $\text{H}_9 \rightarrow \text{C}_9$ ;  $\text{H}_6 \rightarrow \text{C}_6$ ;

Phổ HMBC (Phụ lục 2.13-2.15) cho thấy sự tương tác giữa H với C tại các vị trí C mà H có thể tương tác:  $\text{H}_1 \rightarrow \text{C}_{3, 9, 10, 11}$ ;  $\text{H}_3 \rightarrow \text{C}_{1, 11}$ ;  $\text{H}_6 \rightarrow \text{C}_{7, 8, 10, 4}$ ;...

Từ các dữ liệu phổ trên cho thấy đã thực hiện được phản ứng đóng vòng từ chất trung gian (2) thành chất (3) có khung sườn là quinolizine với công thức phân tử là  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  và công thức cấu tạo như sau:



Sự hiện diện của nguyên tử nitrogen làm giảm hoạt tính nucleophile của các tâm carbon trên vòng pyridine, do cặp electron tự do trên nitrogen có tính nucleophile mạnh hơn. Chính cặp electron này đã tác kích vào nhóm carbonyl của anhydride, tạo thành chất trung gian tứ điện. Sau đó, thông qua quá trình loại bỏ nguyên tử oxygen của nhóm carbonyl, phản ứng tiếp tục dẫn đến sự hình thành sản phẩm có cấu trúc vòng quinolizine.

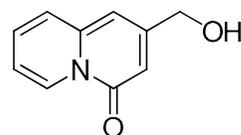
### 3.3. Hợp chất 2-(hydroxymethyl)-4H-quinolizin-4-one (4)

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) cho thấy tín hiệu proton của nhóm ethyl ester không còn nữa, thay vào đó là tín hiệu proton của nhóm ( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ) tại vị trí 4,69 ppm và 6

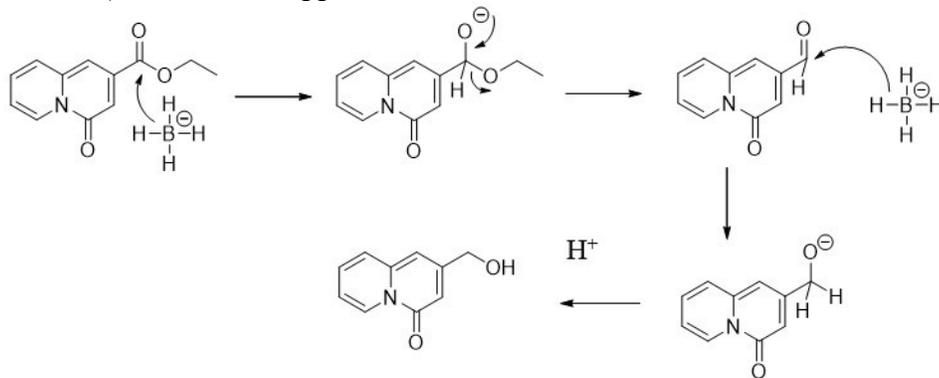
tín hiệu proton vòng thơm ở vị trí 9,02; 7,50; 7,35; 7,03; 6,8; 6,62 ppm.

Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  kết hợp với DEPT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) không cho tín hiệu carbon của nhóm ethyl ester, thay vào đó là tín hiệu carbon của nhóm ( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ) tại vị trí 62,8 ppm và 9 tín hiệu carbon ở các vị trí 158,5; 153,6; 142,0; 129,5; 126,7; 125,3; 115,2; 105,2; 102,1 ppm là các tín hiệu của carbon vòng thơm.

Từ những dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ , có thể khẳng định cấu trúc sản phẩm (4) là:



Phản ứng tổng hợp (4) được thực hiện theo cơ chế phản ứng sau:



Hình 2. Cơ chế tổng hợp 2-(hydroxymethyl)-4H-quinolizin-4-one

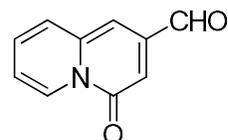
### 3.4. Hợp chất 4-oxo-4H-quinolizine-2-carbaldehyde (5)

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) không cho tín hiệu nhóm ( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), thay vào đó xuất hiện tín hiệu proton của nhóm ( $-\text{CHO}$ ) tại vị trí 10,06 ppm. Các tín hiệu ở các vị trí 9,19; 7,67; 7,48; 7,15; 7,09; 6,99 ppm là 6 tín hiệu của proton hiện diện trên vòng thơm.

Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  kết hợp với DEPT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) cho thấy tín hiệu carbon của nhóm ( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ) đã mất, thay vào là tín hiệu carbon của nhóm ( $-\text{CHO}$ ) tại

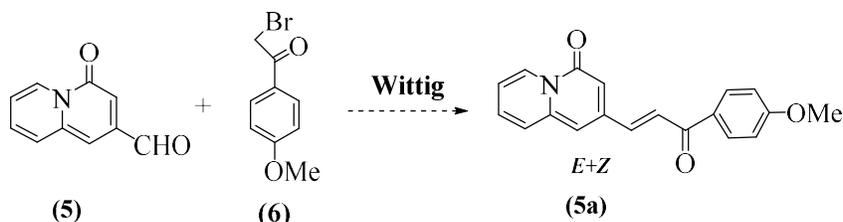
vị trí 192,0 ppm và có 9 tín hiệu carbon vòng thơm gồm có 3 tín hiệu carbon tứ cấp tại các vị trí 158,9; 143,3; 142,2 ppm và 6 tín hiệu carbon nhóm ( $-\text{CH}=\text{O}$ ) tại các vị trí 130,8; 127,8; 127,0; 116,7; 109,7; 99,9 ppm.

Từ kết quả phổ trên chúng ta sản phẩm (4) đã được oxy hóa thành công. Sản phẩm thu được là 4-oxo-4H-quinolizine-2-carbaldehyde có cấu trúc như sau:



### 3.5. Dẫn xuất quinolizine-chalcone

Dẫn xuất (**5a**) được tổng hợp từ chất (**5**) theo sơ đồ sau:



Hình 3. Sơ đồ tổng hợp dẫn xuất quinolizine-chalcone

Phổ MS cho peak ion phân tử giả  $m/z$   $[M+H]^+ = 322$  ứng với công thức phân tử là  $C_{19}H_{15}O_4N$  ( $M=321$  (amu)).

Phổ  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) cho thấy:

- Tám tín hiệu proton vòng thơm ở 9,12; 8,01; 7,48; 7,40; 7,04; 6,97; 6,64; 6,63 ppm trong đó có 2 tín hiệu của 2 cặp proton tương đương,

- Một tín hiệu dưới dạng mũi đơn tại vị trí 3,89 ppm là tín hiệu đặc trưng của nhóm  $-OCH_3$

- Hai tín hiệu dưới dạng mũi đôi tại vị trí 4,25 ppm và 4,07 ppm là tín hiệu của 2 nhóm ( $-CH$ ) của vòng oxirane, hai proton này ghép cặp nhau với hằng số ghép  $J = 1,5$  Hz do đó đây là đồng phân *trans*. Kết quả này cho thấy có khả năng liên kết đôi  $C=C$  đã bị epoxid hóa và chuyển thành vòng oxirane.

- Ngoài ra không có tín hiệu proton nhóm  $-CHO$ .

Phổ  $^{13}C$ -NMR kết hợp với DEPT (125 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) cho thấy 17 tín hiệu của 19 carbon trong đó:

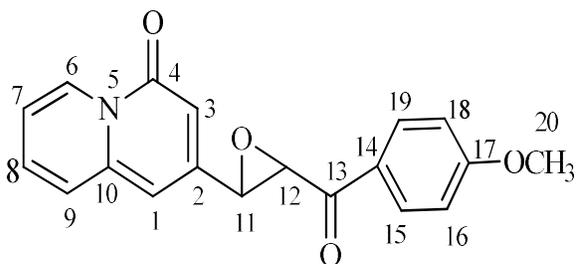
- 6 carbon tứ cấp gồm 2 nhóm  $C=O$  ở vị trí 190,5; 158,2 ppm và 4 carbon tứ cấp ở vị trí 164,4; 146,9; 142,8; 128,3 ppm

- 8 tín hiệu của 10 carbon vòng thơm ở các vị trí 130,8; 130,4; 127,5; 125,4; 115,3; 114,2; 105,3; 99,3 ppm trong đó có 2 carbon tương đương.

- 2 tín hiệu ở các vị trí 60,1; 57,6 ppm tương ứng với 2 carbon nhóm  $CH$  của vòng oxirane.

- 1 tín hiệu ở vị trí 55,6 ppm tương ứng với nhóm  $-OCH_3$ .

Kết quả phổ  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR kết hợp với DEPT cho thấy cấu trúc của sản phẩm tạo thành chưa hoàn toàn phù hợp với cấu trúc mong đợi của sản phẩm (**5a**). Sản phẩm (**5a**) đã bị epoxy hóa thành hợp chất 2-(3-(4-methoxybenzoyl)oxiran-2-yl)-4H-quinolizin-4-one (**5b**) có cấu trúc như sau:

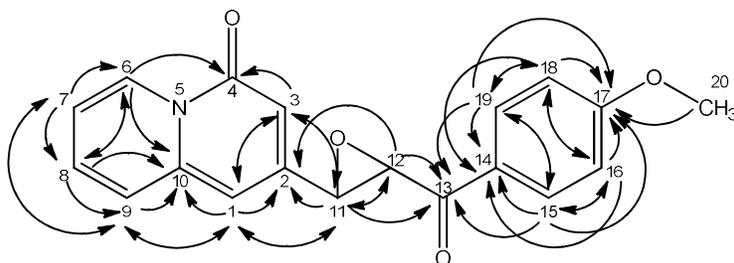


Phổ COSY cho thấy sự tương tác giữa H với H như sau:  $H_7 \leftrightarrow H_8$ ;  $H_{15} \leftrightarrow H_{16}$ ;  $H_{18} \leftrightarrow H_{19}$ ;  $H_6 \leftrightarrow H_7$ ,  $H_{11} \leftrightarrow H_{12}$ .

Phổ HSQC cho thấy sự tương tác giữa H và C tại vị trí mà H gắn vào như:  $H_6 \rightarrow C_6$ ;  $H_7 \rightarrow C_7$ ;  $H_8 \rightarrow C_8$ ;  $H_9 \rightarrow C_9$ ;  $H_{15} \rightarrow C_{15}$ .

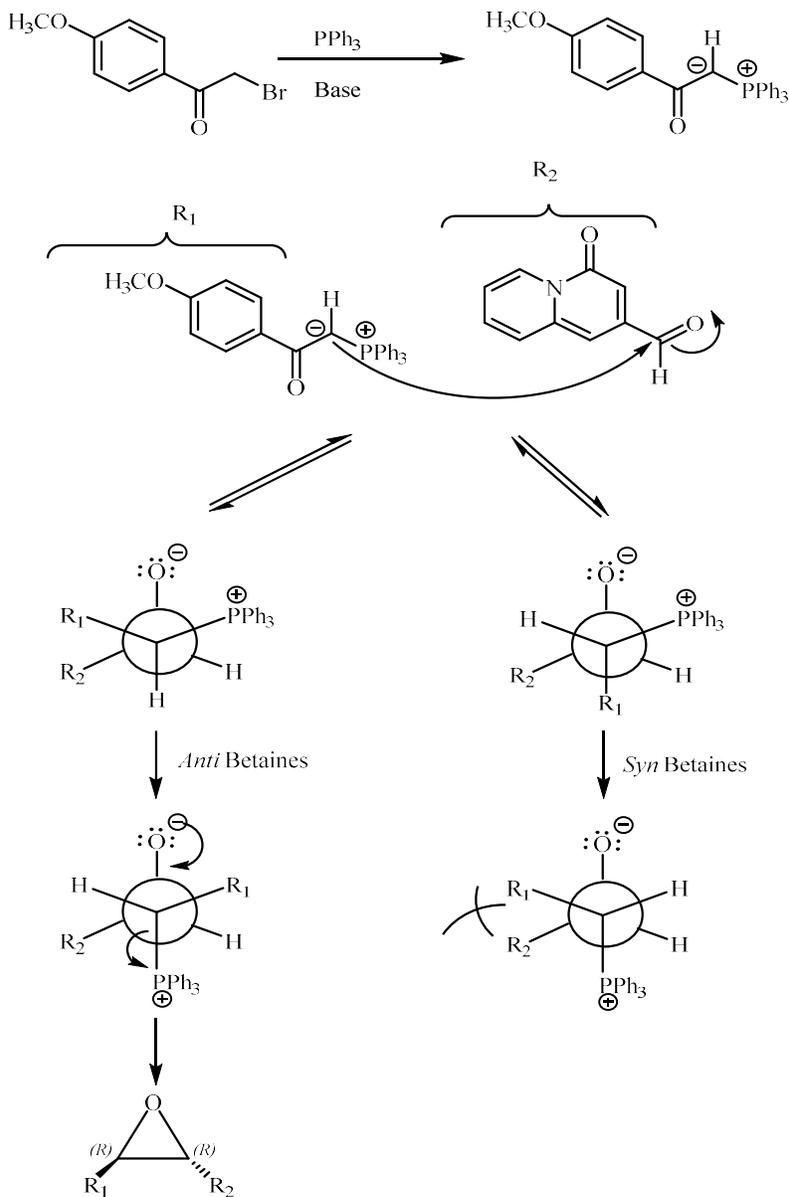
Phổ HMBC cho thấy sự tương tác giữa H với C tại các vị trí C mà H có thể tương tác:  $H_{11} \rightarrow C_{12}$ ,  $C_1$ ,  $C_3$ ,  $C_2$ ;  $H_{20} \rightarrow C_{17}$ ;  $H_{12} \rightarrow C_{11}$ ,  $C_2$ ,  $C_{13}$ ;  $H_1 \rightarrow C_{11}$ ,  $C_9$ ,  $C_3$ ,  $C_{10}$ ;  $H_9 \rightarrow C_1$ ,  $C_{10}$ ,  $C_7$ ;  $H_3 \rightarrow C_{11}$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ ;...

Như vậy cấu trúc giả định được gán đầy đủ dữ liệu phổ  $^1H$ -NMR và  $^{13}C$ -NMR trên cơ sở thống nhất các tương quan trên phổ HMBC. Hợp chất **5b** được xác định là 2-(3-(4-methoxybenzoyl)oxiran-2-yl)-4H-quinolizin-4-one.



**Hình 4. Tương quan HMBC trong cấu trúc của hợp chất 5**

Cơ chế tạo thành sản phẩm **5b** được trình bày trong sơ đồ sau:



**Hình 5. Cơ chế hình thành hợp chất 5b**

Do chướng ngại lập thể gây ra bởi nhóm  $R_1$  và  $R_2$  nên sự tạo thành *anti*-betain chiếm ưu thế từ đó tạo ra vòng *trans*-oxirane.

#### 4. KẾT LUẬN

Hợp chất 2-(3-(4-methoxybenzoyl)oxiran-2-yl)-4*H*-quinolizin-4-one đã được tổng hợp

thành công bắt đầu từ nguyên liệu 2-pyridinecarbaldehyde, thông qua phương pháp tổng hợp một bước bao gồm phản ứng ngưng tụ Stobbe kết hợp với phản ứng ghép vòng. Dẫn xuất quinolizine-chalcone này được tạo ra nhờ các bước biến đổi hóa học tiếp theo, đánh dấu một bước tiến quan trọng trong việc phát triển các hợp chất dị vòng tiềm năng cho nghiên cứu dược học. Trong các nghiên cứu sắp tới, các phương pháp tổng hợp mới như siêu âm và vi sóng sẽ được áp dụng nhằm cải thiện hiệu suất và giảm thời gian phản ứng trong quá trình tổng hợp các dẫn xuất quinolizine. Ngoài ra, các hợp chất thu được sẽ được khảo sát về hoạt tính sinh học, bao gồm khả năng kháng virus cúm H1N1, virus PEDV, hoạt tính khử acetyl in vivo của SIRT1 cũng như độc tính trên tế bào ung thư.

#### Tài liệu tham khảo

- [1] Cragg GM, Newman DJ (2013). Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830(6): 3670-3695.
- [2] Nicolaou KC, Sorensen EJ. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods.* Wiley-VCH; 1996.
- [3] Kumar A, Sharma S, Bakshi G. Biological and pharmacological potential of quinolizine derivatives: a review. *Eur. J. Med. Chem.* 2018; 143: 2077-2103.
- [4] Kumar S, Narasimhan B, De Clercq E. Synthesis, anti-inflammatory and anti-HIV

activities of quinolizine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009; 44(5):2283-2287.

[5] Li Y, Xu Z, Li L, Wang X (2014). Design and synthesis of quinolizine derivatives with antibacterial activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014; 24(12): 2706-2710.

[6] Zhang Y., Liu Y., Yang L. (2010). Synthesis and antioxidant activity of new quinolizine analogs. *Chem. Pharm. Bull.* 2010; 58(9): 1205-1210.

[7] Singh A, Singh D, Tripathi R. Design and development of quinolizine analogues as potential antimalarial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2015; 103: 132-141.

[8] Acheson RM, Robinson M. Quinolizinium salts. Part I. The synthesis of 4-methoxy-4H-quinolizine and its conversion into a quinolizinium salt. *J. Chem. Soc. C.* 1968; 1342-1344.

[9] Otten H, London G, Levy M. Synthesis and transformations of quinolizine derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* 2001; 5: 1053-1060.

[10] Xu YS., Li F., Zhang Q., Wang Y. Design, synthesis and biological evaluation of novel substituted quinolizine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005; 15(3): 685-689.

[11] Yokota K., Yamada T., Tanaka K. Facile synthesis of quinolizine derivatives via condensation reactions. *Tetrahedron.* 2009; 65(27): 5530-5536.

## SYNTHESIS OF QUINOLIZINE - CHALCONE DERIVATIVES

### ABSTRACT

*The novel compound 2-(3-(4-methoxybenzoyl)oxiran-2-yl)-4H-quinolizin-4-one was successfully synthesized through a Stobbe-type condensation/cyclization sequence, starting from 2-pyridinecarbaldehyde under strong base conditions with potassium tert-butylate as catalyst. The synthetic procedure was optimized and afforded the product in relatively high yield. The chemical structure of the compound was confirmed by modern spectroscopic techniques, including MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, COSY, DEPT, HMBC, and HSQC. These results demonstrate the feasibility of the synthetic approach and open up prospects for the development of new derivatives bearing the quinolizinone-epoxide scaffold with potential applications in pharmacological research.*

**Keywords:** Chalcone, quinolizine, Stobbe reaction