

## TỔNG HỢP DẪN XUẤT 8-HYDROXYQUINOLINE-6-CARBOXAMIDE

Bùi Thị Bửu Huệ<sup>1</sup>, Dương Thị Tiêm<sup>1</sup> và Huỳnh Tiến Sĩ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

<sup>2</sup> Đại học Bách Khoa Thành phố Hồ Chí Minh

### Thông tin chung:

Ngày nhận: 01/10/2014

Ngày chấp nhận: 26/02/2015

### Title:

Synthesis of 8-Hydroxyquinoline-6-carboxamide derivative

### Từ khóa:

8-Hydroxyquinoline, phản ứng ngưng tụ Stobbe, amide hóa

### Keywords:

8-Hydroxyquinoline, Stobbe condensation, amidation

### ABSTRACT

The 8-hydroxyquinoline-6-carboxylate core has been successfully constructed via a two step sequence including the Stobbe condensation followed by cyclization starting from the commercially available 3-pyridinecarbaldehyde. This is the first report about the Stobbe condensation reaction applied for a heterocyclic aromatic aldehyde. For further functionalization, the ethyl ester moiety of the 8-hydroxyquinoline core was hydrolyzed to afford the corresponding carboxylic acid which was then activated toward amine attack via a carboxylic chloride derivative. Two 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide derivatives were obtained by using benzylamine and 3-morpholinopropylamine. The structures of these compounds were fully confirmed by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT and MS spectra.

### TÓM TẮT

Cấu trúc khung 8-hydroxyquinoline-6-carboxylate đã được tổng hợp thành công qua hai bước: phản ứng ngưng tụ Stobbe kết hợp với phản ứng ghép vòng từ tác chất ban đầu là 3-pyridinecarbaldehyde. Đây là công bố đầu tiên liên quan đến ứng dụng phản ứng ngưng tụ Stobbe cho một aldehyde dị vòng thơm. Khung 8-hydroxyquinoline-6-carboxylate tiếp tục được dẫn xuất hóa bằng cách thủy phân nhóm carboxyl ester thành acid carboxylic. Tiếp theo, nhóm carboxylic acid được hoạt hóa bằng cách chuyển thành dẫn xuất acid chloride trước khi cho phản ứng với amine để tạo dẫn xuất carboxamide tương ứng. Kết quả là hai dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide đã được tổng hợp thành công từ hai amine tương ứng là benzylamine và 3-morpholinopropylamine. Cấu trúc của các hợp chất tổng hợp được xác nhận dựa trên các phương pháp phổ nghiệm bao gồm MS, <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR.

## 1 GIỚI THIỆU

Nhiều hợp chất dị vòng được biết có nhiều hoạt tính sinh học (Silverman, 1992). Trong số đó, các dẫn xuất quinoline được biết có khả năng kháng khuẩn (Abdel-Moty *et al.*, 2005), kháng sốt rét (Vlahov *et al.*, 1990), kháng virus (Normand-Bayle *et al.*, 2005), kháng ung thư (Hazeldine *et al.*, 2005; He *et al.*, 2005; Kravchenko *et al.*, 2005;

Dardari *et al.*, 2004 và Goda *et al.*, 2005) và kháng viêm (Savini *et al.*, 2001). Do đó, các nghiên cứu về tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính sinh học của các hợp chất mang đặc điểm cấu trúc vòng quinoline đang ngày càng được quan tâm, đặc biệt là các dẫn xuất chứa khung 8-hydroxyquinoline (Izidor Sosič *et al.*, 2013; Stanislav Gobec, 2013; Mirković *et al.*, 2011 và Bahareh *et al.*).

Trong các nghiên cứu đã được công bố gần đây, chúng tôi đã tổng hợp thành công dẫn xuất 4-oxo-4*H*-quinolizin-2-carboxamide từ tác chất ban đầu là 2-pyridinecarbaldehyde dựa trên phương pháp tổng hợp gồm hai bước bao gồm phản ứng ngưng tụ Stobbe tiếp theo là phản ứng ghép vòng (Châu Nguyễn Trâm Yên và Bùi Thị Bửu Huê, 2012). Đây là công bố đầu tiên liên quan đến phản ứng ngưng tụ Stobbe áp dụng cho một aldehyde thơm dị vòng Hans Stobbe, 1899 và Andrew *et al.*, 2008). Trong bài báo này, chúng tôi tiếp tục công bố kết quả nghiên cứu về ứng dụng phương pháp tổng hợp hai bước Stobbe/ghép vòng để tổng hợp hai dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide từ tác chất ban đầu là 3-pyridinecarbaldehyde.

## 2 THỰC NGHIỆM

Các phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và phổ DEPT được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance 500 NMR Spetrometer (độ dịch chuyển hóa học δ được tính theo ppm, hằng số tương tác *J* tính bằng Hz) tại Viện Hóa học - Viện Hàn Lâm Khoa học Việt Nam. Phổ khối lượng MS được đo trên máy 1100 series LC/MS/MS Trap Agilent. Các hóa chất và dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Merck. Sắc ký bản mỏng sử dụng bản nhôm silica gel 60 F254 tráng sẵn độ dày 0,2 mm (Merck). Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ hạt 0,04-0,06 mm (Merck).

**Tổng hợp (*E*)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-3-yl)but-3-enoic acid (2):** 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 3-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 4 giờ. Acid hóa hỗn hợp sau phản ứng bằng dung dịch CH<sub>3</sub>COOH 15% (30 mL) và chiết với EtOAc (2 × 150 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 trắng (50%). R<sub>f</sub> = 0,36 (PE:EtOAc = 1:5). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,76 (d, *J* = 2 Hz, 1H, -CH=); 8,58 (dd, *J* = 2,17 Hz, 1H, -CH=); 7,84 (s, 1H, -CH=); 7,79 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H, -CH=); 7,43 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H, -CH=); 7,27 (s, 1H, -COOH); 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, -CO-CH<sub>2</sub>-); 3,52 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>COOH); 1,36 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 173,7

(-CO-); 166,8 (-CO-); 148,6 (-CH=); 148,2 (-CH=); 137,4 (-CH=); 137,3 (-CH=); 131,7 (>C<); 129,3 (>C<); 123,9 (-CH=); 61,6 (-CH<sub>2</sub>-); 33,8 (-CH<sub>2</sub>-); 14,2 (-CH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp ethyl 8-hydroxyquinoline-6-carboxylate (3):** Thêm từ từ dung dịch gồm *t*-BuOK (1,68 g - 15 mmol) trong *t*-BuOH (25 mL) vào bình cầu chứa hỗn hợp gồm 3-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 dịch chiết nhiều lần với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, cô đuổi dung môi, thu được sản phẩm thô (*E*)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(pyridin-3-yl)but-3-enoic acid (2). Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm thô (2), NaOAc (0,41 g - 5 mmol) và Ac<sub>2</sub>O (5 mL - 50 mmol) trong môi trường khí N<sub>2</sub>, ở nhiệt độ 140°C trong 5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa, chiết với EtOAc (3 × 50 mL), 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 = 9:1) thu được sản phẩm là chất rắn kết tinh màu trắng (40 %); R<sub>f</sub> = 0,58 (EtOAc); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm: 8,87 (1H, dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 1,5 Hz); 8,26 (1H, dd, *J* = 8,25 Hz, *J* = 1,5 Hz); 8,13 (1H, d, *J* = 1,5 Hz); 7,77 (1H, d, *J* = 1,5 Hz); 7,50 (1H, dd, *J* = 8,25 Hz, *J* = 4,5 Hz); 4,44 (2H, q, *J* = 7 Hz); 1,44 (3H, t, *J* = 7 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166,2; 152,3; 149,9; 140,1; 137,5; 129,7; 127,6; 122,5; 120,9; 109,5; 61,4; 14,3.

**Tổng hợp 8-hydroxyquinoline-6-carboxylic acid (4):** Khuấy hỗn hợp gồm (3) (0,217 g - 1 mmol), dung dịch NaOH 15% (1,25 mL - 5 mmol) và EtOH (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được cô đuổi loại dung môi, sau đó được acid hóa bằng dung dịch H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M đến pH = 3 và để yên 15 phút. Đem lọc hỗn hợp ở áp suất thấp thu lấy chất rắn và kết tinh lại trong EtOH, thu được chất rắn màu trắng (0,124 g - 65,6%); R<sub>f</sub> = 0,2 (EtOAc:MeOH = 5:1); t<sup>nc</sup> = 236-238°C; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm) 13,07; 10,14; 8,95; 8,51; 8,1; 7,63; 7,51; <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm) 167,1; 153,5; 150,3; 140,3; 137,5; 129,4; 128,1; 122,5; 120,5; 110,4.

**Tổng hợp N-benzyl-8-hydroxyquinoline-6-carboxamide (5a):** Thêm từ từ từng giọt  $\text{SOCl}_2$  (0,357 g – 3 mmol) vào bình cầu chứa hỗn hợp gồm (4) (0,189 g – 1 mmol), 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và 1 mL DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí nitơ, ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Cô đuôi dung môi thu được chất rắn. Chất rắn này được hòa tan trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và sau đó cho từ từ từng giọt benzylamine (0,214 mg – 2 mmol) vào bình cầu phản ứng, tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí nitơ, ở nhiệt độ phòng thêm 2 phút. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết với EtOAc (3×30 mL), rửa dịch chiết với nước (2×20 mL), tiếp tục rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô quay đuôi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EtOAc = 3:1) thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (0,152 g – 54,6 %);  $R_f = 0,63$  (EtOAc:MeOH = 5:1);  $t^{\circ}\text{nc} = 187\text{-}189^{\circ}\text{C}$ ; Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10,08 (s, 1H, OH); 9,16 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H, N-H); 8,92 (dd,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H, CH); 8,42 (dd,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 8$  Hz, 1H, CH); 7,98 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, CH); 7,61 (dd,  $J = 4$  Hz,  $J = 8$  Hz, 1H, CH); 7,54 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, CH); 7,34 (m, 4H, CH); 7,25 (m, 1H, CH); 4,51 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H, -CH $_2$ -). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 165,99 (>C=O); 153,41 (>C<); 149,65 (CH); 139,59 (>C<); 137,19 (CH); 133,23 (>C<); 128,27 (CH); 128,04 (>C<); 127,26 (CH); 126,74 (CH); 122,48 (CH); 117,51 (CH); 109,63 (CH); 59,73 (>C<); 42,76 (-CH $_2$ -).

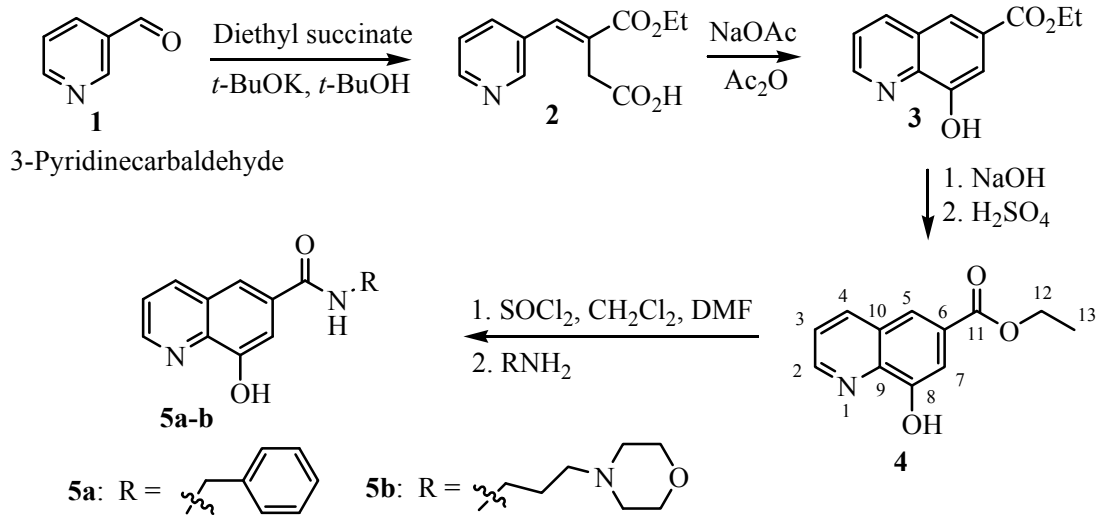
**Tổng hợp 8-hydroxy-N-(3-morpholinopropyl)quinoline-6-carboxamide (5b):** Thêm từ từ từng giọt  $\text{SOCl}_2$  (0,357 g – 3 mmol) vào bình cầu chứa hỗn hợp gồm (4) (0,189 g – 1 mmol), 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và 1 mL DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí nitơ, ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Cô đuôi dung môi thu được chất rắn. Chất rắn này được hòa tan trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và sau đó cho từ từ từng giọt 3-morpholinopropylamine (0,288 mg – 2 mmol) vào bình cầu phản ứng, tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí nitơ, ở nhiệt độ phòng thêm 5 phút. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết với EtOAc (3×50 mL), rửa dịch chiết với nước (2×20 mL), tiếp tục rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô quay đuôi dung môi. Sản phẩm thô được kết tinh lại trong EtOAc thu được chất rắn màu trắng (0,182 g – 57,7 %);  $R_f = 0,3$  (EtOAc:MeOH =

1:4);  $t^{\circ}\text{nc} = 159\text{-}161^{\circ}\text{C}$ ; Phổ MS: (m/z) 314,11 [M-H] $^-$ .  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10,04 (s, 1H, OH); 8,91 (dd,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H, CH); 8,61 (t,  $J = 5$  Hz, 1H, N-H); 8,41 (dd,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, 1H, CH); 7,91 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, CH); 7,61 (dd,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, 1H, CH); 7,49 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, CH); 3,57 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H, -CH $_2$ -); 3,33 (m, 2H, -CH $_2$ -); 2,36 (m, 6H, -CH $_2$ -); 1,71 (m, 2H, -CH $_2$ -).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 165,82 (>C=O); 153,31 (>C<); 149,50 (CH); 139,45 (>C<); 137,09 (CH); 133,53 (>C<); 127,98 (>C<); 122,42 (CH); 117,27 (CH); 109,55 (CH); 66,16 (-CH $_2$ -); 56,11 (-CH $_2$ -); 53,31 (-CH $_2$ -); 37,94 (-CH $_2$ -);  $^{25,82}$  (-CH $_2$ -).

### 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phản ứng ngưng tụ Stobbe được biết có độ chọn lọc lập thể cao trong đó sản phẩm olefin tạo thành ưu tiên có cấu hình E (Hans Stobbe, 1899). Phản ứng ngưng tụ Stobbe đối với các aldehyde thơm tiếp theo là ghép vòng được biết là phương pháp hiệu quả để tổng hợp các dẫn xuất naphthalene.<sup>17</sup> Tuy nhiên chưa có công bố về ứng dụng phương pháp này đối với các aldehyde thơm dị vòng như 3-pyridinecarbaldehyde (Elias *et al.*, 2002). Trong nghiên cứu này, hai dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide **5a-b** được tổng hợp theo quy trình được trình bày trong Sơ đồ 1.

Xuất phát từ tác chất ban đầu là 3-pyridinecarbaldehyde (1), phản ứng ngưng tụ Stobbe với diethyl succinate đã được thực hiện thành công bằng cách sử dụng base mạnh là potassium *tert*-butylate tạo alkene (2). Cấu trúc của alkene (2) được xác nhận dựa trên các dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và DEPT theo đó cho thấy trong phổ  $^1\text{H-NMR}$  có tín hiệu cộng hưởng tại vị trí 7,27 ppm (mũi đơn) là proton đặc trưng của liên kết -CH=C<, đồng thời xuất hiện tín hiệu dạng mũi bốn tại vị trí 4,32 ppm ( $J = 7,2$  Hz) và tín hiệu dạng mũi ba tại vị trí 1,36 ppm ( $J = 7$  Hz), là những proton đặc trưng của nhóm ethyl ester và không có tín hiệu của nhóm -CHO. Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  kết hợp với phổ DEPT cho thấy alkene (2) có 12 carbon, trong đó có 4 carbon tứ cấp gồm 2 nhóm carbonyl C=O ở vị trí 173,75 ppm và 166,82 ppm và 2 carbon tứ cấp ở vị trí 131,74 ppm; 129,32 ppm. Ngoài ra còn có 5 nhóm -CH= ở các vị trí 148,58; 148,16; 137,38; 137,32; 123,88 ppm; 2 nhóm -CH $_2$ - ở các vị trí 61,58; 33,84 ppm và 1 nhóm -CH $_3$  ở vị trí 14,17 ppm.



Sơ đồ 1: Tổng hợp dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide

Sản phẩm thô (2) được tiếp tục thực hiện phản ứng ghép vòng trong điều kiện nhiệt độ 150°C, sử dụng acetic anhydride (Ac<sub>2</sub>O) làm tác nhân acyl hóa. Sau thời gian 5 giờ, sắc ký bản mỏng của hỗn hợp sau phản ứng cho thấy có sự xuất hiện một vết mới có R<sub>f</sub> = 0,68 (PE:EtOAc = 1:5) (hiệu suất đạt 72,4% bằng sắc ký cột silica gel). Phổ MS cho pic ion phân tử m/z [M+H]<sup>+</sup> = 218,08117 tương ứng với phân tử khối của sản phẩm là 217 đvC ứng với công thức phân tử C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N. Phổ <sup>1</sup>H-NMR cho thấy có sự xuất hiện của 2 tín hiệu đặc trưng của nhóm ethyl ester tại các vị trí 4,44 (2H, q, J = 7 Hz) và 1,44 ppm (3H, t, J = 7 Hz), đồng thời, xuất hiện 5 tín hiệu cộng hưởng ở các vị trí 8,87; 8,26; 8,12; 7,77 và 7,50 ppm, là các tín hiệu của 5 proton hiện diện trên vòng thơm. Phổ <sup>13</sup>C-NMR cho thấy hợp chất này có tổng cộng 12 carbon, trong đó có 5 carbon tứ cấp ở các vị trí 166,23; 152,27; 140,12; 129,72 và 127,58 ppm. Ngoài ra còn có 5 nhóm =CH- ở các vị trí 149,91; 137,51; 122,52; 120,90 và 109,53 ppm; 1 nhóm -CH<sub>2</sub>- ở vị trí 61,38 ppm và 1 nhóm -CH<sub>3</sub> ở vị trí 14,33 ppm. Phổ COSY cho thấy có sự tương tác giữa các proton H<sub>3</sub>↔H<sub>4</sub>; H<sub>3</sub>↔H<sub>2</sub>; H<sub>5</sub>↔H<sub>7</sub>; H<sub>12</sub>↔H<sub>13</sub>. Phổ HMBC cho thấy có sự tương tác giữa các proton và các vị trí C có thể tương tác: H<sub>2</sub>↔C<sub>3</sub>, 4, 9; H<sub>4</sub>↔C<sub>5</sub>, 9, 2; H<sub>5</sub>↔C<sub>7</sub>, 4, 9, 11; H<sub>7</sub>↔C<sub>5</sub>, 9, 8, 11; H<sub>3</sub>↔C<sub>10</sub>, 2. Phổ HSQC xác nhận sự tương thích giữa các proton với các carbon mà H gắn vào như: H<sub>2</sub>↔C<sub>2</sub>; H<sub>3</sub>↔C<sub>3</sub>; H<sub>4</sub>↔C<sub>4</sub>; H<sub>5</sub>↔C<sub>5</sub>; H<sub>7</sub>↔C<sub>7</sub>; H<sub>12</sub>↔C<sub>12</sub>; H<sub>13</sub>↔C<sub>13</sub>. Các kết quả phổ nghiệm trên xác nhận sản phẩm thu được sau giai đoạn ghép vòng chất (2) là ethyl 8-hydroxyquinoline-6-carboxylate (3) (Sơ đồ 1).

Có nhiều phương pháp khác nhau để tổng hợp khung quinoline. Gần đây Izidor Sosič và ctv đã công bố quy trình tổng hợp các dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxylic acid bằng phương pháp Skraup từ tác chất ban đầu là 2-hydroxyaniline và acrolein sử dụng acid mạnh HCl ở 100°C (Izidor Sosič *et al.*, 2013). Tuy nhiên chưa có công bố liên quan đến ứng dụng phản ứng Stobbe/ghép vòng để tổng hợp khung quinoline cũng như quinolizinone. Xuất phát từ tác chất ban đầu là các dẫn xuất pyridinecarbaldehyde và diethyl succinate, sử dụng môi trường kiềm, khung quinoline tổng hợp được theo phương pháp này mang nhóm thế ở vị trí C8 và C6 với hiệu suất tổng cộng đạt được qua 2 giai đoạn là 20%. Hiệu suất tổng hợp chưa cao có thể do tác động giảm hoạt của tâm nitrogen đối với vòng pyridine của hợp chất (2) từ đó làm cản trở quá trình ghép vòng tiếp theo. Điều này có thể được cải thiện nếu đưa vào vòng pyridine một nhóm thế đẩy điện tử như nhóm hydroxy (OH) hay methoxy (OCH<sub>3</sub>) trước khi thực hiện phản ứng thế thân điện tử tạo vòng quinoline. Nghiên cứu theo hướng này đang được thực hiện bởi nhóm nghiên cứu.

Cấu trúc 8-hydroxyquinoline-6-carboxylate (2) tổng hợp được là cấu trúc khung cơ bản của rất nhiều alkaloid có nguồn gốc biển (marine alkaloids) như norsegol, styelsamine và cystodytin. Các alkaloid này được biết có nhiều hoạt tính sinh học đặc biệt là độc tính đối với tế bào (Stephen H. Dunn and Alexander McKillop, 1993). Chính vì vậy, phương pháp này có thể được áp dụng để tổng hợp toàn phần các alkaloid này, đặc biệt là norsegol.



Ngoài ra, phương pháp tổng hợp này có thể áp dụng để tổng hợp thư viện dẫn xuất quinoline ứng dụng trong sàng lọc hoạt chất có hoạt tính sinh học, đặc biệt là các dẫn xuất quinolinecarboxamide (Motasim Billah *et al.*, 2002; Simon David Guile and Toby Thompson, 2012).

Trong bài báo này, hai dẫn xuất quinolinecarboxamide đã được tổng hợp thành công từ cấu trúc khung 8-hydroxyquinoline-6-carboxylate. Đầu tiên nhóm ethyl ester được thủy phân tạo thành carboxylic acid. Nhóm carboxyl sau đó được hoạt hóa thành dẫn xuất chloride tạo thuận lợi cho sự tác kích của amine thân hạch tạo thành dẫn xuất carboxamide tương ứng.

Trong nghiên cứu này, phản ứng thủy phân tạo acid (**4**) được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch NaOH 15% trong ethanol. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất (**4**) cho thấy có xuất hiện tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của nhóm carboxylic acid ở vị trí 13,07 ppm (singlet) đồng thời không còn thấy tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của nhóm ethyl ester tại 4,44 ppm (quartet) và 1,43 ppm (triplet).

Acid (**4**) tiếp tục được hoạt hóa bằng cách cho phản ứng với SOCl<sub>2</sub> trước khi cho phản ứng lần lượt với benzylamine và 3-morpholinopropylamine. Nhìn chung, trong cả hai trường hợp, sự tạo thành dẫn xuất 8-hydroxy-N-benzyl-8-hydroxyquinoline-6-carboxamide (**5a**) và 8-hydroxy-N-(3-morpholinopropyl) quinoline-6-carboxamide (**5b**) diễn ra khá dễ dàng ở nhiệt độ phòng. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hai dẫn xuất carboxamide (**5a-b**) đều cho thấy có sự xuất hiện của tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của proton gắn trên nitơ lần lượt ở các vị trí 9,16 ppm và 8,6 ppm đồng thời không còn thấy tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của nhóm carboxylic acid tại 13,07 ppm (singlet). Các phổ <sup>13</sup>C-NMR, DEPT cũng xác nhận cấu trúc chính xác của hai dẫn xuất này.

Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất khác từ khung 8-hydroxyquinoline-6-carboxylate cũng như đánh giá hoạt tính kháng khuẩn và kháng sốt rét của hai dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide (**5a-b**) đang được tiếp tục nghiên cứu.

#### 4 KẾT LUẬN

Một phương pháp mới đã được thiết kế để tổng hợp cấu trúc khung quinoline mang nhóm thế ở vị trí C6 và C8 dựa trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Stobbe tiếp theo là phản ứng ghép vòng từ tác chất ban đầu là 3-pyridinecarbaldehyde. Phương pháp này có thể ứng dụng để tổng hợp toàn phần các alkaloid tự nhiên. Từ cấu trúc khung

này, hai dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide đã được tổng hợp thành công với hiệu suất khá tốt. Đây là cơ sở để thiết kế tổng hợp thư viện dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide với đặc điểm cấu trúc đa dạng hơn ứng dụng trong sàng lọc hoạt chất kháng ung thư, kháng khuẩn và kháng sốt rét.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdel-Moty *et al.*, 2005, Synthesis of some quinoline thiosemicarbazone derivatives of potential antimicrobial activity, *Bull. Pharm. Sci* (Assiut University) 28, 79–93.
2. Andrew *et al.*, 2008, *J. Org. Chem.*, 73, 1911-1918.
3. Bahareh *et al.*, 2011, *Res. J. Pharm., Bio. and Chem. Sci.*, 2, 62.
4. Châu Nguyễn Trần Yên và Bùi Thị Bửu Huệ, 2012, Tổng hợp dẫn xuất 4-Oxo-4H-Quinolizine-2-carboxamide, *Tạp chí Hóa học*, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 50(5A) 105-108.
5. Dardari *et al.*, 2004, Antileishmanial activity of a new 8-hydroxyquinoline derivative designed 7-[5-(3'-phenylisoxazolino) methyl]-8-hydroxyquinoline: preliminary study, *Farmaco*, 59, 195–199.
6. Elias *et al.*, 2002, *Eur. J. Org. Chem.*, 3341-3350.
7. Goda *et al.*, 2005, Synthesis and biological evaluation of novel 6-nitro-5-substituted aminoquinolines as local anesthetic and anti-arrhythmic agents: molecular modeling study, *Bioorg. Med. Chem.* 13, 3175–3183. Silverman, 1992, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, San Diego.
8. Hans Stobbe, 1899, *Ann.*, 308, 89.
9. Hazeldine *et al.*, 2005, Part 3: Synthesis and biological evaluation of some analogs of the antitumor agents, 2-4-[(7-chloro-2-quinoxalinyloxy)phenoxypropionic acid, and 2-4-[7-bromo-2-quinolinyloxy]phenoxypropionic acid, *Bioorg. Med. Chem.* 13, 1069–1081.
10. He *et al.*, 2005, Design, synthesis, and biological evaluation of novel 4-hydroxyquinoline-3-carboxamide derivatives as an immunomodulator, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 2980–2985.

11. Izidor Sosič *et al.*, 2013, Development of New Cathepsin B Inhibitors: Combining Bioisosteric Replacements and Structure-Based Design To Explore the Structure–Activity Relationships of Nitroxoline Derivatives *J. Med. Chem.*, 56, 521–533.
12. Kravchenko *et al.*, 2005, 1,3-Dioxo-4-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]quinolines as potent caspase-3 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 1841–1845.
13. Mirković *et al.*, 2011, *J. Chem. Med. Chem.*, 6, 1351–1356.
14. Motasim Billah *et al.*, 2002, Pharmacology of *N*-(3,5-Dichloro-1-oxido-4-pyridinyl)-8-methoxy-2-(trifluoromethyl)-5-quinoline Carboxamide (SCH 351591), a Novel, Orally Active Phosphodiesterase 4 Inhibitor, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 302, No. 1, 127-137.
15. Normand-Bayle *et al.*, 2005, New HIV-1 replication inhibitors of the styryquinoline class bearing aroyl/acyl groups at the C-7 position: synthesis and biological activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 4019–4022.
16. Savini *et al.*, 2001, Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinolines, *Farmaco* 56, 939–945.
17. Simon David Guile and Toby Thompson, 2012, United States Patent. Patent No.: US 8,106,073 (45) Date of Patent: Jan. 31.
18. Stanislav Gobec, 2013, *J. Med. Chem.*, 56, 521–533.
19. Stephen H. Dunn and Alexander McKillop, 1993, Synthesis of Norsegoline, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 879-880.
20. Vlahov *et al.*, 1990, Synthesis of some new quinoline derivatives – potential antimalarial drugs, *Pure Appl. Chem.*, 62, 1303–1306.