

## TỔNG HỢP VÀ CẤU TRÚC HÓA HỌC CỦA 4, 6, 7( $\beta$ ), 11b( $\alpha$ )- TETRAHYDRO-1H-7( $\alpha$ )-PHENYLBENZO[a]QUINOLIZIN

Đến tòa soạn 29 - 06 - 2006

Vũ Đình Hoàng

Khoa Công nghệ Hoá học - Đại học Bách Khoa Hà nội

### SUMMARY

#### SYNTHESIS AND STRUCTURE OF

#### 4, 6, 7( $\beta$ ), 11B( $\alpha$ )-TETRAHYDRO-1H-7( $\alpha$ )-PHENYLBENZO[A]QUINOLIZINE

*4, 6, 7( $\beta$ ), 11b( $\alpha$ )-tetrahydro-1H-7( $\alpha$ )-phenylbenzo[a]quinolizine was prepared from 1-benzyl-3-hydroxy-3-methyl-4-piperidone in a 5-step synthetic route. This compound is a new benzo[a]quinolizine derivative which can have interesting biological activities and play a role of a key intermediate in synthesis of isoquinoline alkaloids and their analogs.*

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khung benzo[a]quinolizin là thành phần cấu trúc có trong nhiều ancaloit nhân isoquinolin với các hoạt tính sinh học phong phú như berberin, palmatin, emetin, tubulosin [1, 2]. Các dẫn xuất của benzo[a]quinolizin thường đóng vai trò chất trung gian chìa khoá trong tổng hợp toàn phần các ancaloit này. Trong tổng hợp nhiều ancaloit, sự hình thành nối đôi ở vị trí C<sub>2</sub>- C<sub>3</sub> sẽ là một phương pháp thuận lợi để nối mạch cacbon ở vị trí C<sub>2</sub>, như trong cấu trúc của emetin, ancorin, tubulosin. Tiếp tục các nghiên cứu trước về tổng hợp các dẫn xuất lacton [3], dẫn xuất 2, 3-dihydroxy [4], dẫn xuất chứa nhóm cacbonyl ở C<sub>2</sub> [5] của benzo[a]quinolizin, trong bài báo này chúng tôi trình bày phương pháp tổng hợp một dẫn xuất

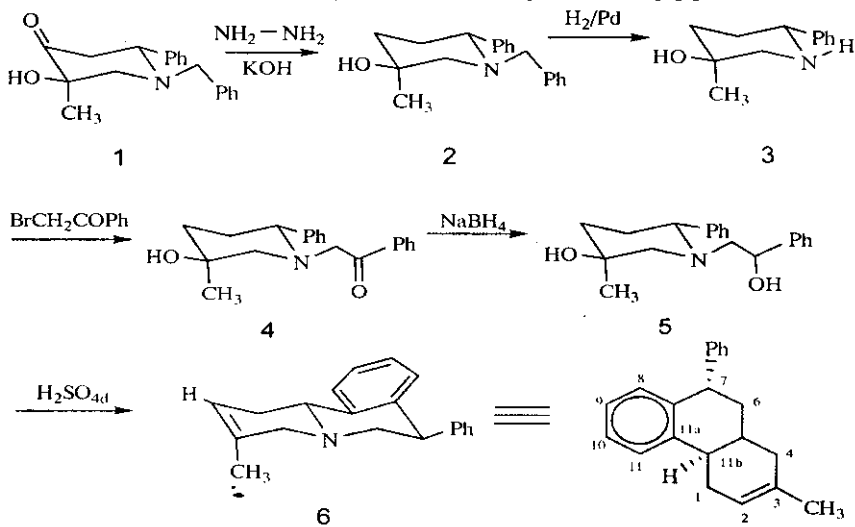
mới của benzo[a]quinolizin chứa liên kết đôi C<sub>2</sub>- C<sub>3</sub>.

### KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Chất ban đầu trong quá trình tổng hợp tetrahydrobenzo[a]quinolizin là 1-benzyl-3-hydroxy-3-metyl-4-piperidon được điều chế dễ dàng từ metylvinylketon theo quy trình đã biết [6]. Các chất trung gian **2**, **3**, **4**, **5** và sản phẩm đích **6** là những chất tổng hợp mới, chưa từng được báo cáo trong tư liệu trước đây (sơ đồ 1).

Trước tiên piperidon **1** được khử nhóm cacbonyl theo phương pháp Wolf-Kisner [7] cho sản phẩm **2**. Chất này được dễ benzyl hoá trong khí quyển hidro với sự có mặt của xúc tác paladi cho sản phẩm **3**. Phản ứng N-alkyl hoá **3** bằng bromaxetophenon được nối tiếp bằng phản ứng khử với NaBH<sub>4</sub> sẽ cho diol **5**. Thực

hiện phản ứng Friedel-Crafts trong môi trường phẩm đóng vòng và đồng thời tách nước là axit mạnh đối với diol **5** sẽ nhận được sản tetrahydrobenzo[a]quinolizin **6**.



Sơ đồ 1

Cấu trúc các chất mới tổng hợp được khẳng định bằng các số liệu phân tích nguyên tố cũng như phổ hồng ngoại và cộng hưởng từ hạt nhân (bảng 1). Trên phổ hồng ngoại của **2** không còn vân phổ ở khoảng  $1700 - 1750 \text{ cm}^{-1}$  đặc trưng cho nhóm cacbonyl chứng tỏ đã có sự khử hóa nhóm này. Phổ hồng ngoại của các chất **2, 3, 4, 5** đều có dải hấp thụ ở xấp xỉ  $3600 \text{ cm}^{-1}$  tương ứng dao động hoá trị của nhóm hydroxy ở vị trí equatorial [8]. Phổ hồng ngoại của **3** còn có vân hấp thụ ở  $3425 \text{ cm}^{-1}$  chỉ ra sự có mặt của nhóm N-H, và trên phổ hồng ngoại của **4** có vân hấp thụ ở  $3440 \text{ cm}^{-1}$  tương ứng dao động của nhóm OH hình thành do sự khử chất **4**. Sự có mặt của dải Bolman trong khoảng  $2700-2850 \text{ cm}^{-1}$

trên phổ hồng ngoại của **6** chứng tỏ liên kết trans của các vòng B và C. Điều này cũng được khẳng định bởi các giá trị hằng số tương tác spin của proton ở  $C_{11b}$  trên phổ cộng hưởng từ proton của **6**. Tín hiệu proton này là một duplet kép với hằng số  $J$  lớn  $J_{aa} = 10,2 \text{ Hz}$  và hằng số  $J$  nhỏ  $J_{ae} = 3,6 \text{ Hz}$  chứng tỏ H-11b có định hướng axial. Phổ hồng ngoại của **6** với vân hấp thụ ở  $1645 \text{ cm}^{-1}$  cho thấy sự xuất hiện của liên kết C=C, tương ứng với sự đề hydrat hoá trong môi trường axit. Hơn thế nữa, hai proton ở  $C_4$  có dạng duplet với hằng số tương tác  $J_{geminal} = 15 \text{ Hz}$  chứng tỏ hệ tương tác AX của hai proton này. Như vậy vị trí nối đôi được xác định là  $C_2 - C_3$ .

Bảng 1

N <sup>o</sup> Chất	Hiệu suất (%)	Điểm chảy (° C)	Phân tích nguyên tố (thực nghiệm) (% N)	Công thức phân tử	Phân tích nguyên tố (tính toán) (% N)	Phổ IR (cm <sup>-1</sup> )
<b>2</b>	78	115 - 116	5,2	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO	5,0	3600
<b>3</b>	80	80 - 81	7,4	C <sub>12</sub> H <sub>27</sub> NO	7,4	3425, 3595
<b>4</b>	81	99 - 100	4,3	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO	4,5	1700, 3605
<b>5</b>	91	111 - 112	4,4	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	4,5	3440, 3610
<b>6</b>	35	104 - 105	5,3	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N	5,1	1640, 2720, 2740

## THỰC NGHIỆM

Phổ hồng ngoại (IR) các chất tổng hợp được đo trên máy Specord 75 IR. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được đo trên máy Bruker WM – 360. Sắc ký lớp mỏng thực hiện trên bản nhôm tráng silicagel Silufol UV 254.

1. Tổng hợp 3e-hydroxy-3a-metyl-6e-phenyl-1-benzyl piperidin **2** (bảng 1). Hỗn hợp 10g piperidon 1, 100ml etylen glycol, 100ml dung dịch hydrazin hydrat 20% và 7g hydroxit kali được đun hồi lưu loại nước trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng hỗn hợp được cho vào 300 ml nước và để nguội đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm kết tủa được lọc rửa, làm khô trong bình làm khô chứa KOH. Sản phẩm thô được kết tinh lại trong hệ dung môi toluen-hexan.

2. Tổng hợp 3e-hydroxy-3a-metyl-6e-phenylpiperidin **3** (bảng 1). Hoà tan 27g chất **2** trong 200 ml metanol, sau đó cho vào dung dịch này 2,5 ml axit sunfuric đặc và 2g xúc tác Pd/BaSO<sub>4</sub>. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trên máy khuấy từ trong khí quyển hidro đến khi ngừng hấp thụ khí này. Lọc bỏ xúc tác, cất loại metanol dưới áp suất giảm. Hoà tan cặn trong 30 ml nước và kiểm hoá bằng dung dịch hydroxit natri 20% đến pH=9. Chiết sản phẩm 3 lần bằng diclometan. Tách lấy lớp hữu cơ, làm khan bằng sunfat natri và cất loại dung môi. Kết tinh sản phẩm trong hệ dung môi toluen-hexan.

3. Tổng hợp 1-phenacyl-3e-hydroxy-3a-metyl-6e-phenylpiperidin **4** (bảng 1). Hỗn hợp 0,03 mol **2**; 0,03 mol bromaxetophenon và 0,06 mol hydroxit kali được hoà tan trong 150 ml axetonitril và 50 ml nước cất. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng đến khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng). Sau khi cho vào 300 ml ête, dung dịch được rửa kỹ bằng nước. Pha hữu cơ được tách riêng làm khan bằng sunphat natri và cô quay dưới áp

suất giảm. Kết tinh sản phẩm trong hệ dung môi toluen-hexan.

4. Tổng hợp 1-(2-hydroxy-2-phenetyl)-3e-hydroxy-3a-metyl-6e-phenylpiperidin **5** (bảng 1). 0,005 mol chất **4** được hòa tan trong 30 ml metanol và cho dần từng lượng nhỏ borohydrit natri cho đến khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và cho vào 100 ml nước, trung hoà bằng dung dịch hydroxit natri 20%. Sản phẩm được chiết bằng benzen, pha hữu cơ được làm khan bằng sunfat natri, cất loại dung môi và kết tinh sản phẩm trong hệ dung môi toluen-hexan.

5. Tổng hợp 4, 6, 7 (β), 11b(α)- tetrahydro-1H-7(α)- phenylbenzo[a]quinolizin **6** (bảng 1). Hoà tan 1g diol **5** trong 4 ml axit trifloaxetic. Cho vào dung dịch này 4 ml axit sunfuric đặc và giữ hỗn hợp ở nhiệt độ thường đến khi phản ứng kết thúc. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong 100 ml nước, trung hoà bằng xôđa và chiết sản phẩm bằng ête. Sau khi làm khan bằng sunfat natri và cô cạn dung môi, kết tinh sản phẩm trong hệ dung môi toluen: n-hexan.

Số liệu phổ <sup>1</sup>H-NMR của chất **6**.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,71 (s, 3-CH<sub>3</sub>); 2,20 (br.t. 10,2 Hz, 1-H<sup>a</sup>); 2,65 (t, 11,4 Hz, 6-H<sup>a</sup>); 2,70 (dd, 11,4 Hz, 3,6 Hz, 1-H<sup>a</sup>); 2,93 (d, 15,6 Hz, 4-H); 3,13 (dd, 11,4 Hz, 5,0 Hz, 6-H<sup>a</sup>); 3,20 (d, 15,6 Hz, 4-H); 3,60 (dd, 10,2 Hz, 3,6 Hz, 11b-H<sup>a</sup>); 4,31 (dd, 11,4 Hz, 5,0 Hz, 7-H<sup>a</sup>); 5,55 (br.s, 2-H); 6,74-6,80 và 7,07-7,33 (m, 9H arom).

## KẾT LUẬN

Lần đầu tiên tổng hợp được 4, 6, 7 (β), 11b(α)-tetrahydro-1H-7(α)-phenylbenzo [a] quinolizin từ 3e-hydroxy-3a-metyl-6e-phenyl-1-benzyl-4-piperidon. Cấu trúc của các chất mới tổng hợp được chứng minh bằng phân tích nguyên tố

(tiếp theo trang 68)

**Bảng 7: Hàm lượng As và Cu trong 1 số mẫu thực phẩm tại Đồng Nai (mg/kg tươi)**

Số thứ tự	Tên mẫu	Hàm lượng nguyên tố (trung bình ± SD)	
		As	Cu
1	Dưa leo	0.083 ± 0.007	0.39 ± 0.04
2	Khổ qua	0.045 ± 0.004	0.42 ± 0.05
3	Cà tím	0.10 ± 0.02	0.53 ± 0.05
4	Cà chua	0.29 ± 0.03	0.68 ± 0.05
5	Thịt heo	0.53 ± 0.04	1.15 ± 0.07
6	Thịt bò	0.42 ± 0.05	1.21 ± 0.06
7	Thịt gà	0.34 ± 0.04	0.94 ± 0.05
8	Cá chép	0.17 ± 0.02	0.95 ± 0.07
TCVN 1998	Thịt	1.00	20.0
	Cá + rau	1.00	30.0

\* **Nhận xét và thảo luận:** Từ các kết quả nghiên cứu có thể rút ra những nhận xét sau đây:

- Các quy trình phân tích As và Cu bằng phương pháp RNAA ở trên là đáng tin cậy do có độ nhạy cao (cỡ < 0.01 ppm) với sai số trong khoảng từ 7 % đến 17 % và hiệu suất tách hóa đạt trong khoảng từ 85 - 87%. Có thể áp dụng quy trình này để xác định As, Cu trong nhiều loại mẫu thực phẩm khác nhau.

- Khoảng hàm lượng các nguyên tố xác định được như sau:

As: 0.08 – 0.53 (mg/kg)

và Cu: 0.39 – 1.21 (mg/kg)

- Hàm lượng của As và Cu trong các loại thịt cao hơn trong các loại thực phẩm khác.

- Hàm lượng của As, Cu trong các mẫu thực phẩm ở Tp. Biên Hoà (Đồng Nai) chưa vượt tiêu chuẩn cho phép của Bộ Y Tế (1998). Điều này chứng tỏ môi trường ở thành phố này chưa bị ô nhiễm As và Cu. Tuy nhiên, chúng ta cần phải quan tâm thường xuyên hơn vì sự phát triển công - nông nghiệp ngày càng tăng và các kim loại nặng độc nói chung tồn tại trong môi trường và xâm nhập vào thực phẩm theo dạng tích lũy.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyen Van Minh: *Neutron Activation Analysis at the Dalat Nuclear Research Reactor*. Report on the Workshop on the Utilization of Research Reactors Taejon, Korea., November 20 – 24, 2000.
2. Ng.V.Minh: *Use of nuclear and related techniques in studying health impacts of toxic elements (As, Cu, Hg, Pb, Zn, Se and Cd) consumed through foodstuffs contaminated by industrial activities*. Report on the first Research Co-ordination Meeting. Vienna, Austria, 18-22 March (2002).
3. BEDREGAL, E. MONTOYA, B. TORERES, P. OLIVERA. *Determination of Trace Elements and heavy metals in agricultural products cultivated at the river RIMAC in the city of Lima*. Report on the first Research Co-ordination Meeting. Vienna, Austria, 18-22 March (2002).

## TỔNG HỢP..... (tiếp theo trang 56)

....và các phương pháp phổ. Nghiên cứu này đóng góp vào hướng tổng hợp các dẫn xuất benzo[a]quinolizin làm chất trung gian chia khoá trong tổng hợp toàn phần các alcaloit nhân isoquinolin, cũng như để tìm kiếm các chất mới có hoạt tính sinh học.

### LỜI CẢM ƠN

Tác giả chân thành cảm ơn GS. TSKH. L. S. Stanishevskii đã có những góp ý quý báu cho nghiên cứu này.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Henry T. A. *Chemistry of Plant Alkaloids* (Russian translation), Moscow (1956).
2. Popp F. D., Watts R. F., *Heterocycles*, 6(8), 1189 –1228 (1987)

3. Vu Dinh Hoang, Pshenichnyi G. V., Mashenkov V. A., Stanishevskii L. S., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 29 (12), 1450 –1453 (1993).
4. Vu Dinh Hoang, *Revue Pharmaceutique*, 1, 34-38 (2004).
5. Pshenichnyi G. V., Vu Dinh Hoang, Stanishevskii L. S., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 30 (2), 200 – 203 (1994).
6. Stanishevskii L. S., Tishchenko I. G., Zvonok A. M. *Khim. Geterosikl. Soedin.* (5), 670–674 (1975).
7. Heinz Becker et al., *Organikum*, vol. II, 125-127, Moscow (1979).
8. Pshenichnyi G. V., Chakhovskii A. I. et al., *Khim. Geterosikl. Soedin.* (9), 1269-1272 (1989).