



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

(11)



2-0004014

(51) **C07D 211/00**
2024.01

(13) **Y**

(21) 2-2024-00323

(22) 14/09/2022

(67) 1-2022-05871

(45) 25/03/2025 444

(43) 25/11/2022 416A

(71) Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội (VN)
Số 334 đường Nguyễn Trãi, quận Thanh Xuân, thành phố Hà Nội

(72) Đào Thị Nhung (VN); Lê Tuấn Anh (VN).

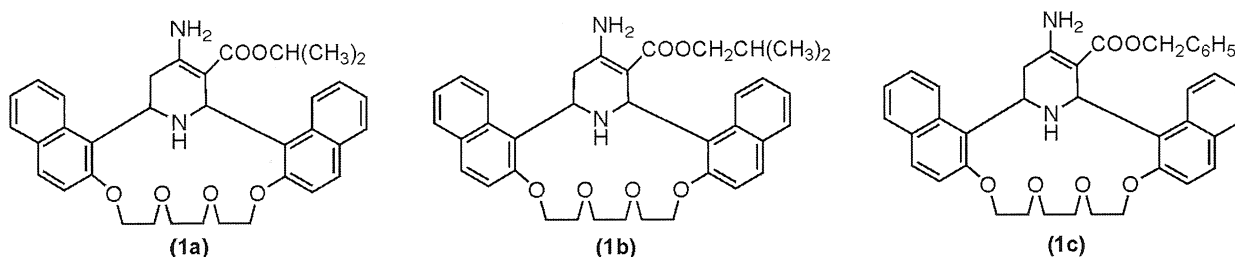
(54) DẪN XUẤT 4-AMINO-1,2,5,6-TETRAHYDROPYRIDIN-3-CACBOXYLAT

(21) 2-2024-00323

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp điều chế 3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat từ phản ứng ngưng tụ đa tác nhân của đianđehit, β -xeton este và amoni axetat ở nhiệt độ phòng, không cần sử dụng xúc tác và nhiệt độ cao, không cần phân lập sản phẩm trung gian. Khi sử dụng lượng dư muối amoni axetat và kéo dài thời gian phản ứng (18 giờ-36 giờ) thì có hai phản ứng xảy ra nối tiếp trong dung dịch là phản ứng cải biến Petrenko-Kritschenko và phản ứng amin hoá. Các sản phẩm thu được có độ tinh khiết cao, có hoạt tính gây độc tế bào dòng ung thư gồm Hep-G2 và LU-1 và là nguồn nghiên cứu quan trọng cho các thử nghiệm hoạt tính sinh học cũng như chuyển hoá hoá học khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

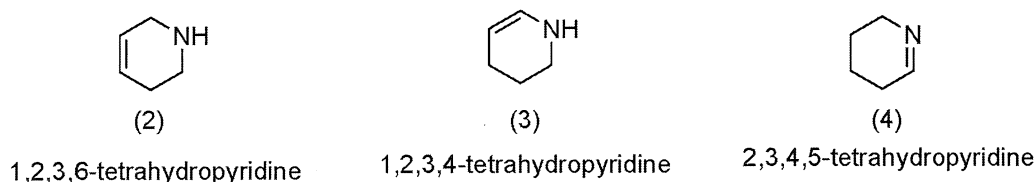
Giải pháp hữu ích đề cập đến 3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat (1a-c) có cấu trúc như dưới đây:



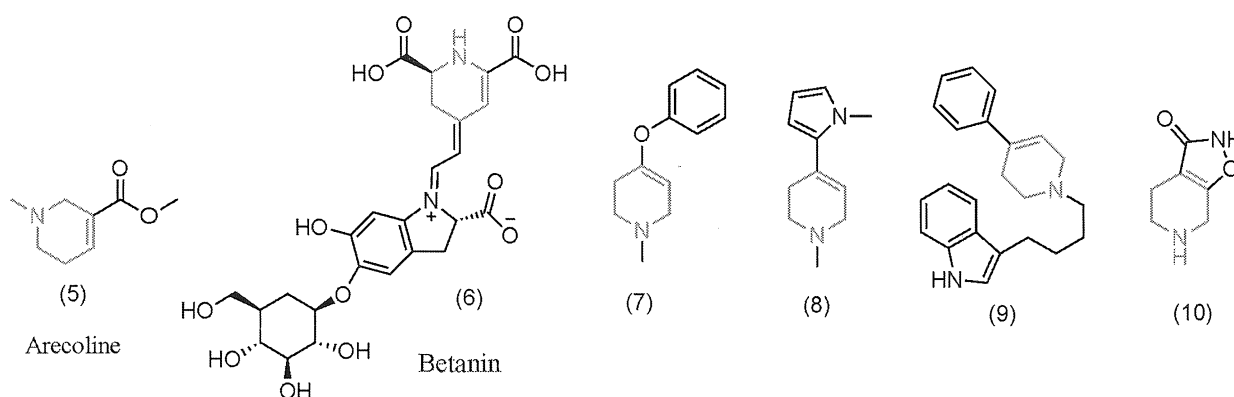
3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat được hình thành từ phản ứng ngưng tụ đa tác nhân giữa dẫn xuất điandehit, hợp chất β -xeton este và lượng dư muối amonium axetat. Phương pháp tổng hợp có ưu điểm là sử dụng các tác nhân ban đầu dễ kiếm, phản ứng một giai đoạn và thực hiện ở nhiệt độ phòng, không cần sử dụng xúc tác, không cần tách sản phẩm trung gian, quá trình tinh chế đơn giản, độ tinh khiết của sản phẩm cao. Sản phẩm thu được không những có hoạt tính sinh học trên một số dòng tế bào ung thư thử nghiệm gồm Hep-G2 và LU-1 mà còn là hợp chất trung gian quan trọng để chuyển hoá thành nhiều dẫn xuất hữu cơ khác.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Tetrahydropyridin (THP) tồn tại dưới 3 dạng đồng phân là 1,2,3,6-tetrahydropyridin (2), 1,2,3,4-tetrahydropyridin (3) và 3,4,5,6-tetrahydropyridin (4).

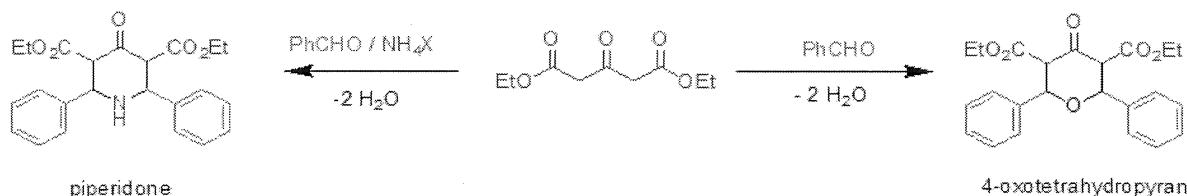


THP là khung phân tử quan trọng có trong một số loại thuốc nguồn gốc tự nhiên và tổng hợp. Dẫn xuất tetrahydropyridin có trong tự nhiên có thể kể đến như Arecolin (5) và Betanin (6). Arecolin là một ancaloit gốc nicotinic axit được tìm thấy trong quả cau có tác dụng gây hưng phấn và thư giãn. Betanin là một loại thuốc nhuộm thực phẩm glycosidic màu đỏ thu được từ củ cải đường. Các dẫn xuất tổng hợp khác của THP đã được công bố có khả năng kháng viêm, kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hóa, chống ung thư và điều trị bệnh Alzheimer... Điển hình như hợp chất (1-methyl-4-phenoxy-1,2,3,6-tetrahydropyridin) (7) và (dẫn xuất 4-pyrrole-tetrahydropyridin) (8) được dùng để ức chế monoamin oxidase mà không có tác dụng gây độc thần kinh. Ngoài ra, dẫn xuất oxindol của 1,2,3,6-tetrahydropyridin (9) là một chất chủ vận thụ thể dopamin mạnh, ban đầu được tổng hợp để điều trị hội chứng phân liệt. Tương tự, Gaboxadol (THIP) (10) là một chất chủ vận thụ thể γ -aminobutyric axit (GABA-A) mạnh được sử dụng để chữa rối loạn giấc ngủ.

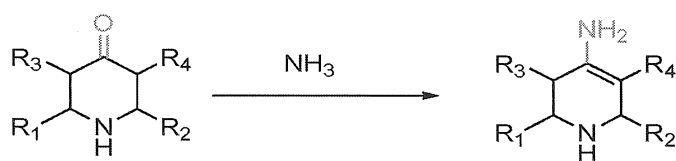


Tetrahydropyridin còn là hợp chất trung gian quan trọng trong việc tổng hợp một loạt các hợp có hoạt tính sinh học khác. Do đó, các dẫn xuất THP luôn là đối tượng nghiên cứu của các nhà khoa học trong và ngoài nước. Có nhiều phương pháp khác nhau để tổng hợp các dẫn xuất THP như thông qua phản ứng cộng đóng vòng [4+2], phản ứng đóng vòng Baylis–Hillman, phản ứng aza-Morita–Baylis–Hillman, phản ứng amin hoá các dẫn xuất piperidon tương ứng... Các phương pháp này thường yêu cầu điều kiện phản ứng phức tạp và khắc nghiệt như sử dụng xúc tác muối các kim loại quý, nhiệt độ cao, nhiều giai đoạn... Ngoài ra, sản phẩm thu được chỉ chứa khung dị vòng tetrahydropyridin là chính. Vì vậy, việc nghiên cứu phát triển các phương pháp tổng hợp các hợp chất tetrahydropyridin một cách đơn giản, thuận tiện và hiệu quả là cần thiết. Giải pháp hữu ích này lần đầu tiên đề xuất phương pháp điều chế 3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat (1a-c) chứa đồng thời dị vòng tetrahydropyridin và khung crown ete dựa trên phản ứng ngưng tụ đa tác nhân, đồng thời phân tích cấu trúc các chất điều chế được bằng các phương pháp phổ IR, NMR, MS và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của chúng.

Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân được định nghĩa là những phản ứng trùng ngưng, trong đó chất sản phẩm được tạo thành chỉ bằng một quá trình phản ứng từ ít nhất ba chất ban đầu, nhiều liên kết mới tạo thành trong cùng một điều kiện phản ứng mà không cần bổ sung thêm tác nhân hoặc xúc tác do kết quả tương tác của các trạng thái trung gian hình thành từ giai đoạn trước đó. Cấu trúc sản phẩm thu được có chứa tất cả các thành phần chính của các chất tham gia ban đầu. Phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko là một phản ứng ngưng tụ đa tác nhân dùng để tổng hợp các hợp chất piperidon từ dẫn xuất của axetonedicarboxylic axit, α -mô-ni-ac và benzandehit. Khi không có mặt α -mô-ni-ac hoặc muối amoni thì hợp chất 4-oxotetrahydropyran được tạo thành.



Từ dẫn xuất piperidon, để tổng hợp dẫn xuất tetrahydropyridin cần tiến hành phản ứng amin hoá dẫn xuất piperidon bằng α -mô-ni-ac (Thi Thanh Van Tran et al., *Acta Cryst.* (2018). E74, 1281–1284; Lothar Dr. BroschinskiJosef Dr. DisteldorfWerner Dr. HübelGünter Dr. Kriebel, EP0033529A1, 1980).



Trong giải pháp hữu ích này, đã tổng hợp thành công các dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat thông qua một giai đoạn phản ứng trên cơ sở biến đổi phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

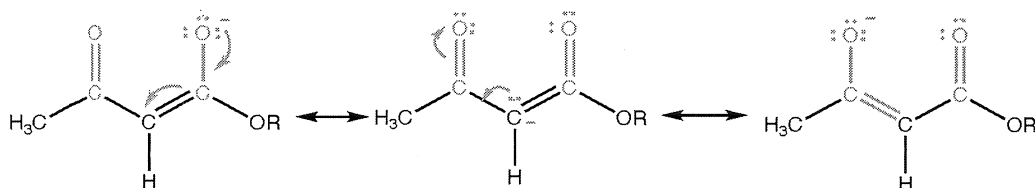
Mục đích của giải pháp hữu ích là đề xuất phương pháp điều chế 3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat (1a-c) sử dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân của điandehit, β -xeton este và muối amoni axetat. Phản ứng xảy ra trong một giai đoạn, không cần phân lập sản phẩm trung gian, tiết kiệm thời gian, hoá chất và năng lượng. Khi sử dụng lượng dư muối amoni axetat so với tác nhân điandehit (từ 6-20 lần theo số mol) và kéo dài thời gian phản ứng (18-36 giờ) thì có hai phản ứng xảy ra nối tiếp trong dung dịch là phản ứng cải biến Petrenko-Kritschenko và phản ứng amin hoá. Sản phẩm thu được chứa dị vòng tetrahydropyridin trong khung crown ete hứa hẹn sẽ mang lại những hoạt tính sinh học hữu ích và là hợp chất trung gian quan trọng cho những chuyển hoá hoá học khác.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

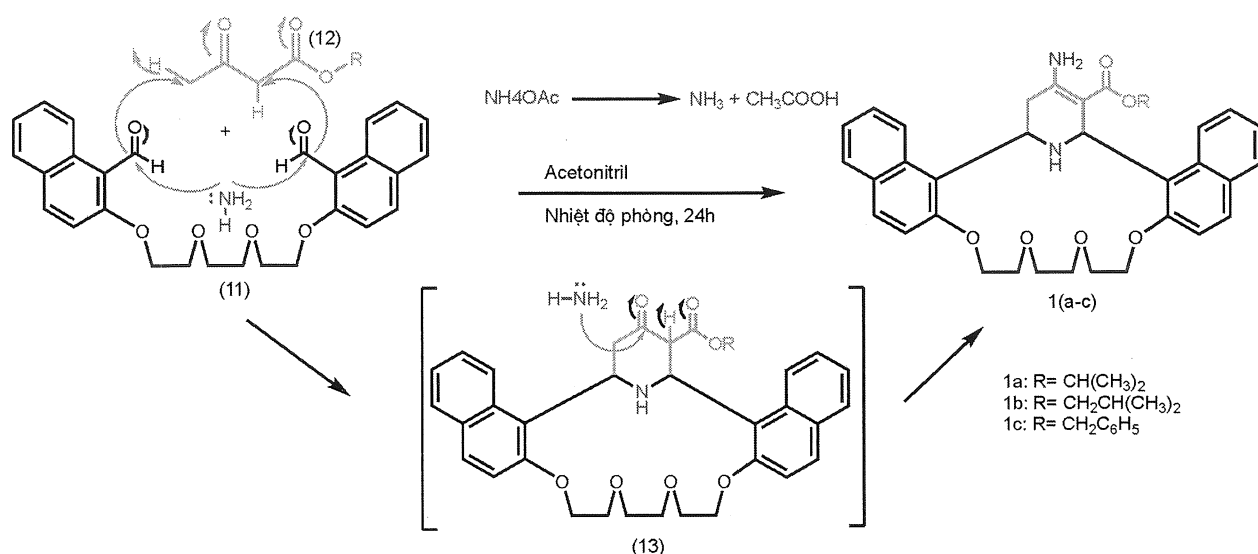
Hình 1. Phổ nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất 1c

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Phương pháp điều chế 3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat 1a-c được phát triển/biến đổi từ phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko. Ba tác nhân tham gia phản ứng gồm dẫn xuất điandehit, muối amoni và hợp chất β -xeton este. β -xeton este với nhóm cacbonyl ở vị trí β so với nhóm cacbonyl của chức este sẽ có tính acid mạnh hơn các este thường. Khi β -xeton este có nguyên tử hydro ở vị trí α bị proton hóa, điện tích âm trên cacbon được giải tỏa nhờ hai nguyên tử oxy.



β -Xeton este có thể tham gia nhiều phản ứng ngưng tụ tạo ra các dị vòng của pyridin, quinolin, furan, pyrazole, pyrrol và purin... β -xeton este trong phản ứng ngưng tụ với điandehit, muối amoni axetat theo cơ chế phản ứng Petrenko-Kritschenko sẽ tạo thành các dẫn xuất piperidon (13). Muối amoni axetat đóng vai trò là nguồn cung cấp amin do sự phân huỷ của muối này trong dung dịch tạo thành NH_3 và CH_3COOH . Kết quả thực nghiệm chỉ ra rằng, khi sử dụng lượng dư muối amoni từ 6-20 lần theo số mol so với hợp chất điandehit (11), trong thời gian kéo dài (18 giờ-36 giờ), quá trình amin hoá nhóm xeton của dị vòng piperidon (13) xảy ra ngay sau khi dẫn xuất piperidon được tạo thành trong dung dịch. Kết quả hợp chất thu được là dẫn xuất tetrahydropyridin (1a-c):



Hợp chất β -xeton este (12) được lấy dư theo số mol so với hợp chất điandehit (11) từ 1,1-1,5 lần, tỉ lệ tốt nhất là 1,2 lần; hợp chất muối amoni axetat dư 6-20 lần theo số mol so với hợp chất điandehit (11), tỉ lệ tốt nhất là dư 6 lần. Phản ứng có thể thực hiện ở nhiệt độ phòng hoặc tại nhiệt độ 60-70°C. Ở nhiệt độ cao, phản ứng xảy ra tuy có nhanh hơn nhưng hiệu suất phản ứng thấp, nhiều sản phẩm phụ tạo thành gây khó khăn cho quá trình tinh chế. Do đó phản ứng xảy ra tốt nhất ở nhiệt độ phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng và kết thúc trong khoảng thời gian từ 18 giờ đến 36 giờ, tốt nhất là 24 giờ. Các dung môi có thể sử dụng cho phản ứng là các dung môi phân cực như etanol, metanol, axetonitril, dimetylfocmanit, trong đó dung môi tốt nhất là axetonitril do có khả năng hoà tan tốt các chất tham gia phản ứng.

Sự tạo thành dẫn xuất tetrahydropyridin có thể phát hiện thông qua các phương pháp phổ như phổ hồng ngoại (IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ khối lượng phân giải cao (HRMS). Trên phổ IR, xuất hiện 2 tín hiệu dao động ở vùng 3300-3500 cm^{-1} chứng tỏ sự có mặt của nhóm NH_2 và NH, 1 tín hiệu dao động tại vùng 1660 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm C=O của este. Phổ HRMS cho tín hiệu pic ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+$ là số lẻ, chứng tỏ phân tử chứa số chẵn nguyên tử nitơ. Điều đó minh chứng cho sự tạo thành của dẫn xuất tetrahydropyridin (1a-c) thay vì sự tạo thành dẫn xuất piperidon tương ứng (13). Phổ nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (hợp chất 1c) càng khẳng định chắc chắn cho sự biến đổi tạo thành dẫn xuất tetrahydropyridin.

Tinh chế 3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat 1a-c:

Sau khi kết thúc phản ứng, thực hiện quá trình chiết lỏng-lỏng bằng diclometan để thu được 3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat dạng chất thô, có màu vàng. Quá trình tinh chế nhận thấy rằng, các tạp chất có thể dễ dàng loại bỏ nhờ độ tan khác nhau của tạp chất và sản phẩm chính trong dung môi axetonitril. Sản phẩm chính hòa tan rất kém trong dung môi axetonitril, trong khi các chất tham gia phản ứng cũng như sản phẩm phụ tạo thành lại tan tốt trong dung môi axetonitril. Vì vậy, tiến hành rửa tạp chất trong sản phẩm thô bằng dung môi axetonitril cho đến khi thu được chất rắn màu trắng. Kết tinh lại chất rắn trong hỗn hợp dung môi diclometan và axetonitril thu được sản phẩm tinh khiết. Cấu trúc của các dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat được xác định bằng các phương pháp phổ IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton và cacbon (^1H & ^{13}C -NMR), phổ HRMS và phổ nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (hợp chất 1c).

Hoạt tính gây độc tế bào của dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat (1a-c) tổng hợp được:

Đã tiến hành thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào của 3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat (1a-c) tổng hợp được tại Phòng Sinh học thực nghiệm, Viện Hoá học các hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam theo phương pháp của Skehan & cs. (1990) và Likhiwitayawuid & cs. (1993) đã được áp dụng tại Viện nghiên cứu ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI) và Trường đại học Dược, Đại học Tổng hợp Illinois, Chicago, Mỹ. Hai dòng tế bào ung thư thử nghiệm gồm Dòng Hep-G2 (Human hepatocellular carcinoma – Ung thư gan) và Dòng LU-1 (Human lung adenocarcinoma – Ung thư phổi) sử dụng chất đối chứng (+) là Elliptixin và đối chứng (-) là DMSO. Giá trị IC_{50} là nồng độ của mẫu thử mà tại đó ức chế được 50% số lượng tế bào nghiên cứu và được xác định nhờ vào phần mềm máy tính Table Curve 2D. Kết quả hai dẫn xuất (1a, 1b) có khả năng ức chế dòng tế bào ung thư thử nghiệm với giá trị IC_{50} thu được như bảng dưới đây:

Bảng 1. Giá trị IC_{50} của mẫu thử nghiệm

TT	Tên mẫu	Giá trị IC_{50} (μM) Dòng tế bào	
		Hep-G2	LU-1
	Đối chứng (+)	1.09	1.38
1	1a	8.61	-
2	1b	8.42	31.62

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1

Cho hỗn hợp gồm 458mg hợp chất đianđehit 11 (1mmol), 173mg hợp chất isopropyl axetoaxetat 12 (1,2mmol), 462mg NH_4OAc (6mmol), 15ml axetonitril vào bình cầu 100ml. Hỗn hợp được khuấy đều trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước cất vào hỗn hợp phản ứng và thực hiện chiết lỏng lỏng bằng dung môi diclometan. Quá trình chiết thực hiện 3 lần, mỗi lần 15ml dung môi diclometan. Các phân đoạn chiết diclometan được gộp lại, làm khô bằng muối Na_2SO_4 khan. Loại dung môi diclometan bằng cô quay chân không dưới áp suất thấp và ở nhiệt độ $40^{\circ}C$ thu được chất rắn màu vàng. Thêm 20ml dung môi axetonitril vào chất rắn màu vàng thu được, khuấy đều. Lọc bỏ dịch màu vàng và thu chất rắn màu trắng. Kết tinh lại chất rắn thu được trong 18ml hỗn hợp dung môi axetonitril và diclometan (tỉ lệ 5:1 theo thể tích) thu được chất rắn màu trắng (1a), sấy khô ở $80^{\circ}C$ trong 12h. Hiệu suất sản phẩm 1a đạt 203mg (35%), $R_f = 0,33$ (etyl axetat/n-hexan 4:1), T_{nc}^{0} 228–230 $^{\circ}C$.

1H -NMR (600 MHz, $[D_1]CHCl_3$, 25 $^{\circ}C$, TMS): $\delta = -0.04$ (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3), 0.64 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3), 2.32 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CH_{eq}), 3.43 (brs, 1H, CH_{ax}), 3.66-3.74 (m, 3H, CH_2 & CH), 3.78-3.83 (m, 3H, $CH \times CH_2$), 3.89-3.93 (m, 1H, CH), 4.0 (t, $J = 10$ Hz, 1H, CH), 4.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H, CH), 4.33 (t, $J = 10$ Hz, 1H, CH), 4.51 (td, $J = 10$ & 2 Hz, 1H, CH), 4.57 – 4.62 (m, 2H, CH_2), 5.02 (s, 1H, CH), 5.92 (s, 1H, CH), 7.18 (dd, $J = 9$ & 3 Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.67-7.71 (m, 3H, Ar-H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.33 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 $^{\circ}C$, TMS): $\delta = 169.10$, 156.16, 155.28, 154.74, 129.98, 129.21, 129.07, 128.76, 128.43, 128.33, 128.08, 126.62, 126.19, 124.14, 123.96,

123.41, 123.08, 122.28, 116.94, 116.86, 116.71, 113.80, 97.36, 72.76, 71.05, 70.56, 70.17, 69.30, 68.83, 64.97, 53.50, 52.08, 50.43, 21.36, 20.46; IR (KBr): ν = 3478, 3325 (NH₂ & NH), 1658 (CO); MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ tính toán C₃₅H₃₉N₂O₆: 583.2808, tìm thấy: 583.2814.

Bằng phương pháp tương tự, đã tiến hành tổng hợp hợp chất 1b và 1c.

Dẫn xuất 1b. Hiệu suất đạt 28% (167mg), R_f = 0.3 (etyl axetat/n-hexan 4:1), T_{nc}^0 120–122°C;

¹H-NMR (500 MHz, [D₁]CHCl₃, 25 °C, TMS): δ = 0.16 (d, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 0.26 (d, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 0.98-1.08 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.33 (dd, J = 17 and 3.5 Hz, 1H, CH_{eq}), 3.35-3.40 (m, 2H, CH_{ax} & CH), 3.65-3.73 (m, 3H, CH), 3.78-3.84 (m, 3H, CH), 3.89-3.91 (m, 2H, CH), 3.99 (m, J = 10 Hz, 1H, CH), 4.15 (dd, J = 10 & 4 Hz, 1H, CH), 4.3 (t, J = 10 Hz, 1H, CH), 4.48-4.57 (m, 2H, CH₂), 5.01 (d, J = 11 Hz, 1H, CH), 5.94 (s, 1H, CH), 7.15-7.23 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.63-7.71 (m, 4H, Ar-H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-H), 8.19 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 169.87, 156.55, 155.27, 154.61, 133.69, 130.12, 129.20, 129.07, 128.76, 128.56, 128.14, 127.40, 126.64, 126.36, 123.71, 123.41, 123.10, 122.46, 122.29, 116.52, 115.45, 114.32, 113.78, 72.75, 71.06, 70.53, 70.20, 69.24, 68.79, 53.33, 51.88, 34.29, 27.10, 18.68, 18.52; IR (KBr): ν = 3476, 3327 (NH₂ & NH), 1665 (CO); MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ tính toán C₃₆H₄₁N₂O₆: 597.2965, tìm thấy: 597.2939.

Dẫn xuất 1c. Hiệu suất đạt 40% (252mg), R_f = 0.3 (etyl axetat/n-hexan 4:1), T_{nc}^0 220–221°C.

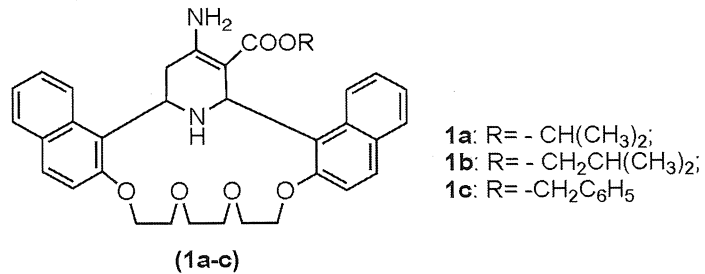
¹H-NMR (600 MHz, [D₁]CHCl₃, 25 °C, TMS): δ 2.31 (dd, J = 17, 3.5 Hz, 1H, CH_{eq}), 3.29 (brs, 1H, CH_{ax}), 3.53 (d, J = 11 Hz, 1H, CH), 3.70-3.74 (m, 2H, CH₂), 3.77 – 3.82 (m, 2H, CH₂), 3.87-3.93 (m, 2H, CH₂), 4.14 (dd, J = 10, 3.5 Hz, 1H, CH), 4.24-4.30 (m, 1H, CH), 4.38-4.42 (m, 1H, CH), 4.53-4.58 (m, 1H, CH), 4.66-4.72 (m, 1H, CH), 4.99 (brs, 1H, CH), 5.95 (s, 1H, CH), 6.34 (d, J = 7 Hz, 2H, CH₂Ph), 6.63 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (t, J = 8 Hz, 2H, Ar-H), 7.05 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.14 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, J = 10 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-H), 7.30-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.51 (t, J = 7 Hz, 1H, Ar-H), 7.66-7.69 (m, 3H, Ar-H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (d, J = 8, 1H, Ar-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 167.18, 155.25, 154.65, 153.28, 136.33, 133.65, 132.36, 130.06, 129.20, 129.08, 128.76, 128.60, 128.33, 128.29, 128.19, 127.97, 127.87, 127.69, 127.11, 126.66, 126.46, 123.65, 123.54, 123.49, 123.12, 122.25, 116.56, 113.77, 97.85, 72.69, 71.04, 70.49, 70.21, 70.05, 68.78, 64.52, 53.31, 51.86, 50.30; IR (KBr): ν = 3477, 3325 (NH₂ & NH), 1668 (CO); MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ tính toán C₃₉H₃₉N₂O₆: 631.2808, tìm thấy: 631.2777.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

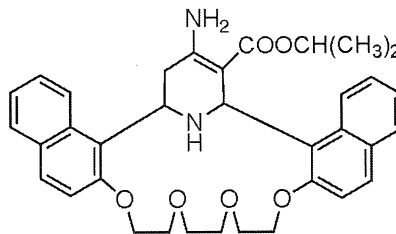
Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp điều chế 3 dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat (1a-c) mới trên cơ sở kết hợp phản ứng Kritschenko cải biến và phản ứng amin trong một giai đoạn phản ứng, không cần sử dụng xúc tác và nhiệt độ cao, không cần phân lập sản phẩm trung gian. Dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat (1a-b) thể hiện được hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư thử nghiệm gồm Hep-G2 và LU-1. Ngoài ra, chúng còn là hợp chất trung gian quan trọng cho nhiều quá trình chuyển hoá khác.

Yêu cầu bảo hộ

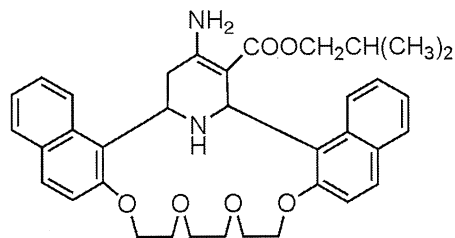
1. Hợp chất có công thức 1 (a-c):



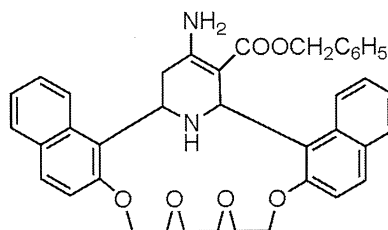
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1a:

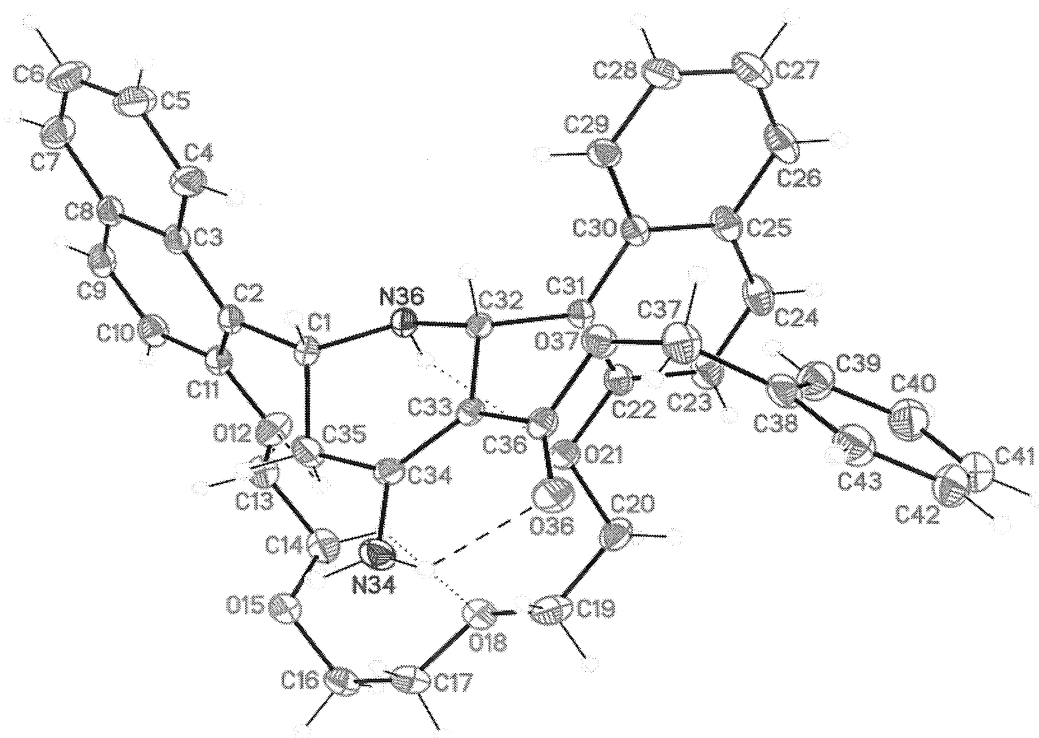


3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1b:



4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1c:





Hình 1. Phổ nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất 1c