

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC  
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

**HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**  
-----

**VŨ NGỌC DOÃN**

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP  
MỘT SỐ DẪN XUẤT NAPHTHOQUINON BẰNG PHẢN ỨNG  
DOIMINO VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CHÚNG**

Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ  
Mã số: 62.44.01.14

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC**

**Hà Nội - 2017**

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ - Viện  
Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Người hướng dẫn khoa học 1: GS.TS. Nguyễn Văn Tuyển

Người hướng dẫn khoa học 2: TS. Đặng Thị Tuyết Anh

Phản biện 1: GS.TS. Nguyễn Hải Nam

Phản biện 2: GS.TSKH. Lưu Văn Bôi

Phản biện 3: PGS.TS. Ngô Quốc Anh

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học  
viện, họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học  
và Công nghệ Việt Nam vào hồi ... giờ ..., ngày ... tháng ... năm 2017

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
- Thư viện Quốc gia Việt Nam

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. Tuyen Anh Dang Thi, Yves Depetter, Karen Mollet, Hoang Thi Phuong, **Doan Vu Ngoc**, Chinh Pham The, Ha Thanh Nguyen, Thu Ha Nguyen Thi, Hung Huy Nguyen, Matthias D'hooghe, Tuyen Van Nguyen., *Expedient stereoselective synthesis of new dihydropyrano and dihydrofuranonaphthoquinons*, Tetrahedron Letters, **56**, 2422–2425 (2015).

2. Tuyen Anh Dang Thi, Lena Decuyper, Hoang Thi Phuong, **Doan Vu Ngoc**, Ha Thanh Nguyen, Tra Thanh Nguyen, Thanh Do Huy, Hung Huy Nguyen, Matthias D'hooghe, Tuyen Van Nguyen., *Synthesis and cytotoxic evaluation of novel dihydrobenzo[h]cinnoline-5,6-diones*, Tetrahedron Letters, **56**, 5855–5858 (2015).

3. Trung Quang Nguyen, Thuy Giang Le Nhat, **Doan Vu Ngoc**, Tuyen Anh Dang Thi, Ha Thanh Nguyen, Phuong Hoang Thi, Hung Huy Nguyen, Hai Thuong Cao, Kourosch Abbaspour Tehrani, Tuyen Van Nguyen., *Synthesis of novel 2-aryl-3-benzoyl-1H-benzo[f]indole-4,9-diones using a domino reaction*, Tetrahedron Letters, **57**, 4352-4355 (2016).

4. Tuyen Anh Dang Thi, Karen Mollet, Phuong Hoang Thi, **Doan Vu Ngoc**, Chinh Pham The, Ha Thanh Nguyen, Thu Ha Nguyen Thi, Hung Huy Nguyen, Matthias D'hooghe, Tuyen Van Nguyen., *Expedient stereoselective synthesis of trifluoromethylated pyrannonaphthoquinons*, Analytica Vietnam Conferense 2015, April, 15, (2015).

5. **Vũ Ngọc Doãn**, Đặng Thị Tuyết Anh, Hoàng Thị Phương, Lê Nhật Thùy Giang, Nguyễn Hà Thanh, Lục Quang Tấn, Đinh Thị Cúc, Ngô Hạnh Thương, Phạm Thị Thắm, Vũ Thị Thu Hà, Nguyễn Văn Tuyên., *Nghiên cứu tổng hợp các hợp chất Trifluoromethylated Tetrahydrobenzo[g]chromene*, Tạp chí Hóa học, **54**(6e2), Tr.205-209 (2016).

6. **Vũ Ngọc Doãn**, Đặng Thị Tuyết Anh, Lê Nhật Thùy Giang, Hoàng Thị Phương, Nguyễn Hà Thanh, Cao Hải Thường, Nguyễn Thanh Trà, Nguyễn Quang Trung, Phạm Thế Chính, Vũ Đức Cường, Nguyễn Văn Tuyên., *Tổng hợp và hoạt tính sinh học của dihydrobenzo[h]cinnolin-5,6-dion*, Tạp chí Hóa học, **54**(6e2), Tr.6-10 (2016).

7. Lê Nhật Thùy Giang, **Vũ Ngọc Doãn**, Hoàng Thị Phương, Đặng Thị Tuyết Anh, Nguyễn Văn Tuyên., *Nghiên cứu tổng hợp các hợp chất 2,3-dihydronaphtho[2,3-b]furan-4,9-dion*, Tạp chí Hóa học, **54**(6e2), Tr.200-204 (2016).

# A-GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

## 1. Tính cấp thiết của luận án

Ung thư là một trong những căn bệnh nguy hiểm gây tỉ lệ tử vong hàng đầu trên thế giới và ngày càng phát triển nhanh chóng cùng với những diễn biến bất thường. Bên cạnh đó, hiện tượng kháng thuốc, kháng kháng sinh của nhiều loài vi khuẩn, vi nấm đang là vấn đề gây nhức nhối trên toàn cầu hiện nay. Do vậy việc nghiên cứu tổng hợp các hợp chất mới có hoạt tính sinh học làm cơ sở cho việc bào chế thuốc mới đang là vấn đề thu hút được rất nhiều nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu.

Naphthoquinon và các dẫn xuất là lớp chất đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu bởi khả năng tương hợp sinh học của chúng. Chúng có khả năng gây độc tế bào, có thể ảnh hưởng đến enzym như topoisomeras - nhóm các enzym rất quan trọng đối với sự sao chép ADN trong nhân tế bào.

Các chất kháng sinh tự nhiên khung naphthoquinon được tìm thấy trong vi khuẩn, vi nấm và thực vật. Một số hợp chất tự nhiên và các dẫn xuất tổng hợp, bán tổng hợp như pyranonaphthoquinon, azaanthraquinon, naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion, benzo[*f*]indol-4,9-dion, benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion có hoạt tính kháng khuẩn (đặc biệt là khuẩn Gram (+)), kháng nấm, chống sốt rét, vi rút và chống ung thư. Do đó, việc nghiên cứu tổng hợp lớp chất này là có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

Với những ý nghĩa cấp thiết và thực tiễn trên, chúng tôi lựa chọn đề tài: **“Nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất naphthoquinon bằng phản ứng domino và đánh giá hoạt tính sinh học của chúng”**.

## 2. Mục tiêu của luận án

Từ những kết quả nghiên cứu tổng quan cho thấy rằng, các hợp chất dị vòng khung naphthoquinon có nhiều hoạt tính sinh học lý thú. Đây là một trong những lớp chất có nhiều tiềm năng trong việc tổng hợp thuốc chống ung thư cũng như được phẩm trong tương lai.

Mục tiêu của luận án tập trung vào nghiên cứu tổng hợp 4 dị vòng naphthoquinon: pyranonaphthoquinon, naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion, benzo[*f*]indol-4,9-dion và benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion trên cơ sở khung naphthoquinon có sẵn sử dụng phản ứng domino đa thành phần, đồng thời đánh giá hoạt tính sinh học qua khả năng gây độc tế bào ung thư nhằm phát hiện các

chất mới có hoạt tính sinh học, làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo.

### 3. Những đóng góp mới của luận án

1. Đã áp dụng phương pháp tổng hợp hữu cơ mới, hiện đại (phản ứng domino đa thành phần) để tổng hợp thành công một số hợp chất dị vòng naphthoquinon **169**, **181**, **188**, **199**.

2. Đã thiết kế tổng hợp thành công 53 dị vòng naphthoquinon, trong đó có 48/53 hợp chất mới bao gồm:

- 12 hợp chất triflometylated tetrahydrobenzo[*g*]chromene (**169**), trong đó có 7 chất mới (**169f**, **169g**, **169h**, **169i**, **169j**, **169k**, **169l**).

- 12 hợp chất mới 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion (**181**).

- 15 hợp chất mới benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion (**188**).

- 14 hợp chất mới benzo[*f*]indol-4,9-dion (**199**).

3. Lần đầu tiên quy kết độ chuyển dịch của các proton và cacbon trong các hợp chất **169**, **181**, **188** và **199** trên dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR. Lần đầu xác định cấu trúc tinh thể một số hợp chất mới tổng hợp **169b**, **181b**, **188f** và **199k** bằng X-ray đơn tinh thể.

4. Đã áp dụng các lý thuyết hóa học hữu cơ nâng cao để giải thích cơ chế hình thành các hợp chất **169**, **181**, **188** và **199** sử dụng phản ứng domino ba thành phần.

5. Đã đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của 15 hợp chất benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion (**188**) mới tổng hợp được trên 2 dòng tế bào ung thư biểu mô (KB) và ung thư gan (HepG2). Trong đó 14/15 hợp chất có khả năng gây độc tế bào ung thư khảo sát.

6. Đã tổng hợp được 9 hợp chất có hoạt tính gây độc tế bào ung thư (KB và HepG2) với giá trị IC<sub>50</sub> < 5 μM là hợp chất **188a**, **188b**, **188d**, **188f**, **188g**, **188h**, **188j**, **188k**, **188m**. Đặc biệt, chất **188j** (1-metyl-3,4-bis(4-nitrophenyl)-1,4-dihydrobenzo[*h*]cinnolin-5,6-dion) được xem là chất thể hiện hoạt tính mạnh hơn cả khi giá trị IC<sub>50</sub> đạt 0,56 μM (KB) và 0,77 μM (HepG2) và giá trị này thấp hơn so với chất chuẩn Ellipticine (IC<sub>50</sub> đạt 1,26 μM (KB) và 1,42 μM (HepG2)).

### 4. Bố cục của luận án

Luận án có 120 trang bao gồm:

Mở đầu: 2 trang

Chương 1: Tổng quan 29 trang

Chương 2: Thực nghiệm 45 trang

Chương 3: Kết quả và thảo luận 42 trang

Kết luận: 2 trang

Phần tài liệu tham khảo có 150 tài liệu về lĩnh vực liên quan đến Luận án được trích dẫn, các tài liệu được cập nhật đến năm 2016.

Phần phụ lục gồm 78 trang, bao gồm các loại phổ của các chất tổng hợp được (không bao gồm phổ IR).

### **5. Phương pháp nghiên cứu**

Các chất được tổng hợp theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ hiện đại đã biết, có cải tiến và vận dụng thích hợp vào các trường hợp cụ thể. Sản phẩm phản ứng được làm sạch bằng phương pháp sắc kí cột và kết tinh lại. Cấu trúc của sản phẩm được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại như: IR, MS, HR-MS,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , X-ray đơn tinh thể. Hoạt tính sinh học được đánh giá, thăm dò theo phương pháp của Mossman trên hai dòng tế bào ung thư KB, HepG2.

## **B-NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN**

### **CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN**

Tổng quan gồm 29 trang, trên cơ sở nghiên cứu tài liệu, phần tổng quan của Luận án trình bày các nội dung sau:

#### **1.1. Naphthoquinon, dẫn xuất và hoạt tính sinh học**

##### ***1.1.1. Naphthoquinon và các dẫn xuất***

##### ***1.1.2. Hoạt tính sinh học của hợp chất naphthoquinon***

##### ***1.1.3. Một số phương pháp tổng hợp các hợp chất khung naphthoquinon***

#### **1.2. Phản ứng domino và ứng dụng trong tổng hợp các hợp chất naphthoquinon**

##### ***1.2.1. Phản ứng domino đa thành phần***

##### ***1.2.2. Ứng dụng phản ứng domino đa thành phần trong tổng hợp một số hợp chất naphthoquinon***

#### **1.3. Tách chiết, tổng hợp và hoạt tính sinh học của một số dị vòng**

## naphthoquinon

*1.3.1. Tách chiết, tổng hợp và hoạt tính sinh học của pyranonaphthoquinon*

*1.3.2. Tách chiết, tổng hợp và hoạt tính sinh học của naphtho[2,3-b]furan-4,9-dion*

*1.3.3. Tách chiết, tổng hợp và hoạt tính sinh học của benzo[h]cinnolin-5,6-dion*

*1.3.4. Tách chiết, tổng hợp và hoạt tính sinh học của, benzof[f]indol-4,9-dion*

## CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM

Thực nghiệm gồm 45 trang, trình bày chi tiết về phương pháp nghiên cứu, quy trình tổng hợp, tinh chế, các tính chất vật lý của các sản phẩm nhận được như: nhiệt độ nóng chảy, hình thái, màu sắc, hiệu suất phản ứng và các dữ liệu chi tiết các phổ IR, MS, HR-MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, X-ray đơn tinh thể. Các nội dung chính bao gồm:

### **2.1. Phương pháp nghiên cứu, nguyên vật liệu và thiết bị**

#### **2.1.1. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.1.2. Hóa chất và dung môi**

#### **2.1.3. Xác định cấu trúc**

##### **2.1.3.1. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)**

##### **2.1.3.2. Phổ khối lượng (MS, HR-MS)**

##### **2.1.3.3. Phổ X-Ray đơn tinh thể**

##### **2.1.3.4. Phổ hồng ngoại (IR)**

##### **2.1.3.5. Xác định nhiệt độ nóng chảy**

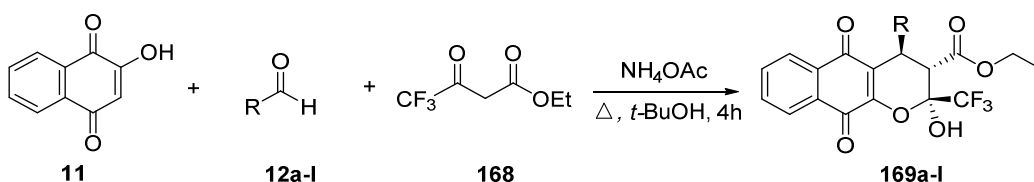
### **2.2. Tổng hợp các tác nhân phản ứng**

#### **2.2.1. Tổng hợp các muối pyridin**

#### **2.2.2. Tổng hợp 2-amino-1,4-naphthoquinon (135)**

### **2.3. Tổng hợp các chất tetrahydrobenzo[g]chromen (169)**

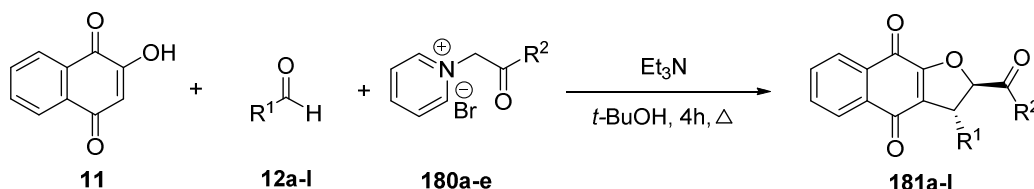
Quy trình chung tổng hợp tetrahydrobenzo[g]chromen (**169a-l**) được thực hiện theo sơ đồ 2.2.



### Sơ đồ 2.2. Tổng hợp các hợp chất 169

#### 2.4. Tổng hợp 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion (181)

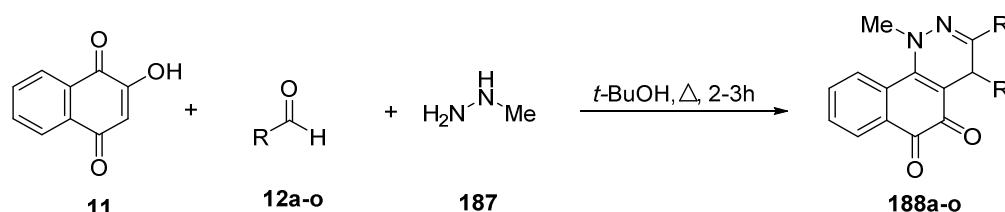
Quy trình chung tổng hợp 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion (181) được thực hiện theo sơ đồ 2.3.



### Sơ đồ 2.3. Tổng hợp các hợp chất 181

#### 2.5. Tổng hợp các chất dihydrobenzo[*h*]cinnolin-5,6-dion (188)

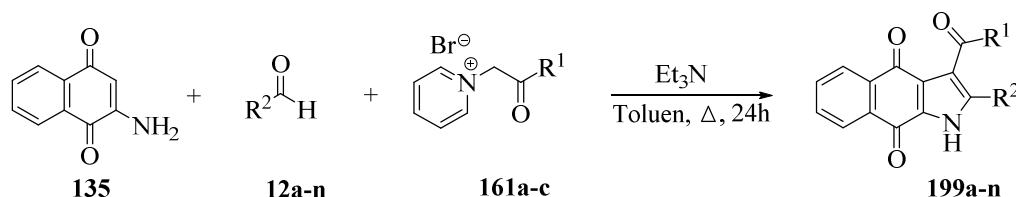
Quy trình chung tổng hợp dihydrobenzo[*h*]cinnolin-5,6-dion (188) được thực hiện theo sơ đồ 2.4.



### Sơ đồ 2.4. Tổng hợp các hợp chất 188

#### 2.6. Tổng hợp các chất benzo[*f*]indol-4,9-dion (199)

Quy trình chung tổng hợp các chất benzo[*f*]indol-4,9-dion (199a-n) được thực hiện theo sơ đồ 2.5.



### Sơ đồ 2.5. Tổng hợp các hợp chất 199

#### 2.7. Đánh hoạt tính gây độc tế bào của các chất nghiên cứu

Để đánh giá hoạt tính sinh học của các dẫn xuất tổng hợp được, 15 hợp chất benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion (188) đã tổng hợp được tiến hành thử hoạt

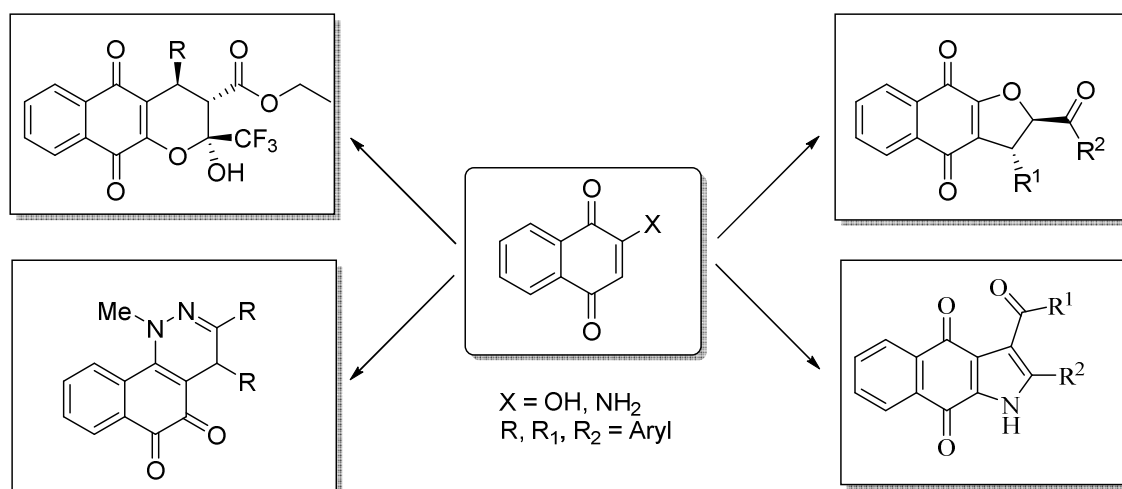


tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư có nguồn gốc từ Bảo tàng giống chuẩn Hoa kỳ (ATCC) gồm: ung thư biểu mô biểu bì miệng KB (Human epidermic carcinoma; CCL-17<sup>TM</sup>), ung thư gan HepG2 (Hepatocellular carcinoma; HB - 8065<sup>TM</sup>) bằng phương pháp MTT của Mosmann [140] (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium) trên mô hình thử độ độc tế bào *in vitro* được Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ (NCI) xác nhận là phép thử độ độc tế bào chuẩn nhằm sàng lọc, phát hiện các chất có khả năng kìm hãm sự phát triển hoặc diệt tế bào ung thư ở điều kiện *in vitro*.

### CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Chiến lược của đề tài

##### 3.1.1. Mục tiêu của đề tài



**Sơ đồ 3.1.** Chiến lược tổng hợp của đề tài

Mục tiêu của luận án tập trung vào nghiên cứu tổng hợp 4 dị vòng naphthoquinon: tetrahydrobenzo[*g*]chromen, naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion, benzo[*f*]indol-4,9-dion và benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion trên cơ sở khung naphthoquinon có sẵn sử dụng phản ứng domino đa thành phần (sơ đồ 3.1), đồng thời đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được qua khả năng gây độc tế bào ung thư nhằm phát hiện các chất mới có hoạt tính sinh học, làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo.

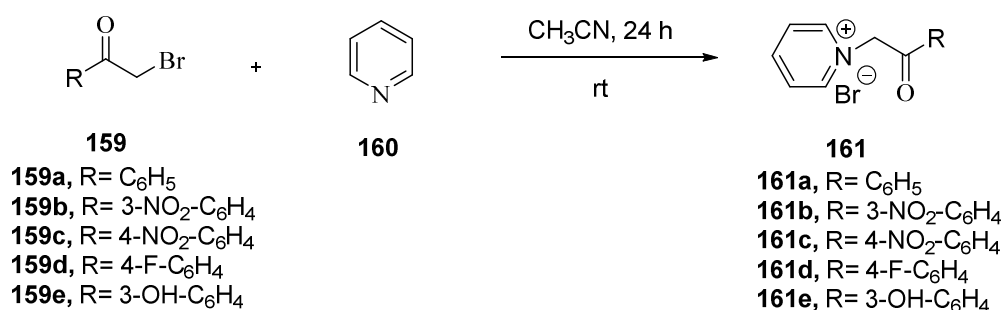
#### 3.1.2. Kết quả lựa chọn và tổng hợp các tác nhân phản ứng

##### 3.1.2.1. Kết quả lựa chọn tác nhân phản ứng

2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**) và 2-amoni-1,4-naphthoquinon (**135**) có thể dễ dàng tham gia các phản ứng hóa học để hình thành các liên kết C-C, C-N, C-S... mới tại vị trí C-3, hoặc có thể đồng thời cả nguyên tử oxi hoặc nitơ và hình thành liên kết mới tại C-3 trong dị vòng... Xuất phát từ những vấn đề trên, chúng tôi đã lựa chọn chất **11** và chất **135** sử dụng là một trong các nguyên liệu đầu quan trọng cho quá trình tổng hợp một số dị vòng naphthoquinon.

### 3.1.2.2. Kết quả tổng hợp các muối pyridin

Qua nghiên cứu, chúng tôi đã tổng hợp thành công 5 muối pyridin khác nhau bằng cách cho lần lượt các  $\alpha$ -bromaxetophenon tác dụng với pyridin trong dung môi axetonitril. Các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong khoảng 24 giờ, hiệu suất phản ứng đạt khoảng 90%. Quy trình phản ứng được đưa ra trong sơ đồ 3.2.

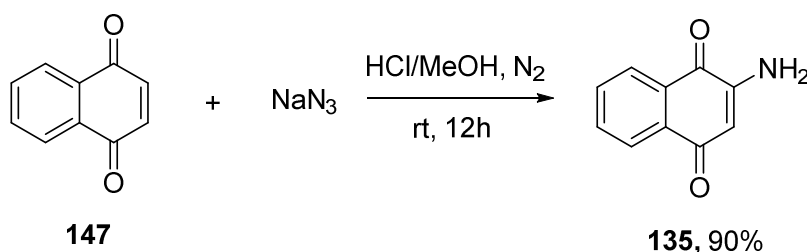


### Sơ đồ 3.2. Sơ đồ tổng hợp các muối pyridin

Sản phẩm phản ứng được sử dụng ngay cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế gì thêm.

### 3.1.2.3. Kết quả tổng hợp 2-amino-1,4-naphthoquinon

Quy trình phản ứng tổng hợp chất **135** được đưa ra trong sơ đồ 3.3.



### Sơ đồ 3.3. Sơ đồ tổng hợp chất 135

Sản phẩm **135** là chất rắn màu đỏ cam, có nhiệt độ nóng chảy 201-202°C.

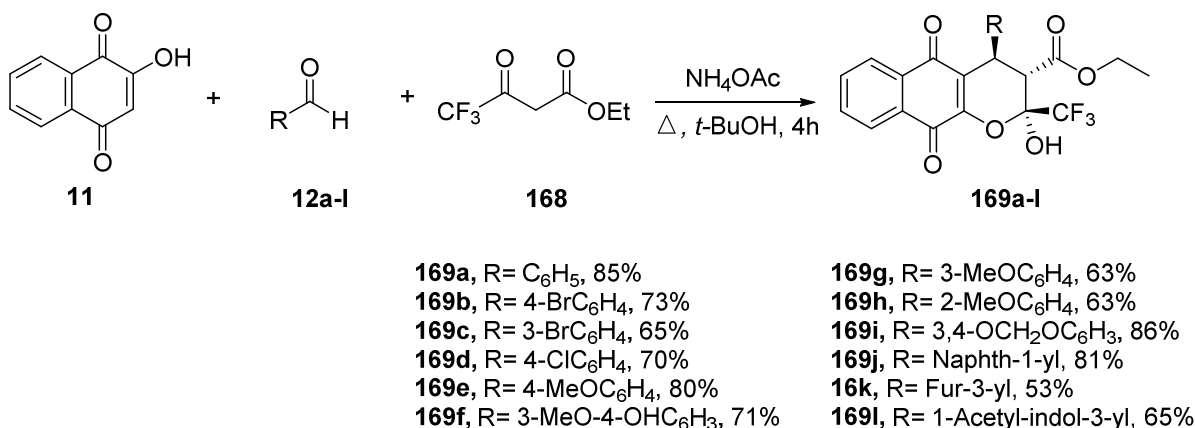
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,04-8,08 (2H, m, H-5, H-8); 7,72 (1H, dt,  $J = 7,5$  và  $1,0$  Hz, H-7); 7,63 (1H, dt,  $J = 7,5$  và  $1,0$  Hz, H-6);

6,00 (1H, s, H-3), 5,19 (2H, s, NH<sub>2</sub>).

### 3.2. Kết quả nghiên cứu tổng hợp các chất triflometylat tetrahydrobenzo[g]chromen (169)

Để xác định điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp chất **169**, chúng tôi đã tiến hành thực hiện phản ứng trong các điều kiện dung môi khác nhau (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Toluen, EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH) và thời gian khác nhau (1, 2, 3, 4, 6 và 8 giờ). Từ các kết quả nghiên cứu cho thấy, điều kiện tối ưu để tổng hợp hợp chất **169** như sau: hỗn hợp phản ứng bao gồm 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**) (0,5 mmol), benzandehit (**12a**) (0,6 mmol), etyl 4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (**168**) (0,6 mmol) và amoni axetat (1,5 mmol) trong dung môi *t*-BuOH (15 ml) và được đun hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa và chiết bằng EtOAc 3 lần (3x10ml). Pha hữu cơ được thu hồi, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, loại dung môi ở áp suất thấp và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc: 8/2).

Sau khi xác định được các điều kiện phản ứng tối ưu, chúng tôi đã lựa chọn điều kiện này để tổng hợp các dẫn xuất khác. Các andehit thơm với các nhóm thế hút, đẩy điện tử khác nhau cũng đã được chúng tôi lựa chọn cho tổng hợp các dẫn xuất khác triflometylat tetrahydrobenzo[g]chromen **169b-e** với hiệu suất đạt 53 đến 85% (sơ đồ 3.6).



#### Sơ đồ 3.6. Sơ đồ phản ứng tổng hợp các hợp chất 169

Cấu trúc của các hợp chất **169a-l** được chứng minh bằng các phương pháp phổ IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS (hợp chất **169b**, **169f**, **169e**, **169i**, **169j**, **169g**), X-Ray đơn tinh thể (hợp chất **169b**).

Dữ liệu phân tích IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS của hợp chất **169b** thu

được như sau:

IR (KBr),  $\nu_{\max}$ : 3571 (OH); 1733 (CO); 1677 (CO); 1633 (CO); 1590; 1484; 1347; 1200; 1095; 1004; 805; 727  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,12 (1H, dd,  $J = 8,0$  và  $1,5$  Hz, H-6 hoặc H-9); 7,89 (1H, dd,  $J = 8,0$  và  $1,5$  Hz, H-9 hoặc H-6); 7,73-7,67 (2H, m, H-7 và H-8); 7,42 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-3' và H-5'); 7,05 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-2' và H-6'); 4,36 (1H, d,  $J = 11,5$  Hz, H-3); 4,15-4,08 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 3,11 (1H, d,  $J = 11,5$  Hz, H-4); 1,09 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 182,2 (C=O); 177,7 (C=O); 171,2 (C=O); 151,0 (C-10a); 138,1; 136,4; 135,0; 134,4; 132,1; 131,7; 130,6; 129,1; 126,5; 126,4; 123,1; 123, 0; 122,3 (q,  $J = 285,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 121,5; 94,4 (q,  $J = 34,3$  Hz, C-2); 62,8 ( $\text{CH}_2$ ); 49,0 (C-3); 39,4 (C-4); 13,6 ( $\text{CH}_3$ ).

ESI-MS (m/z): phát hiện 523,0 và 525,0  $[\text{M-H}]^-$ , tính toán:  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrF}_3\text{O}_6^-$ .

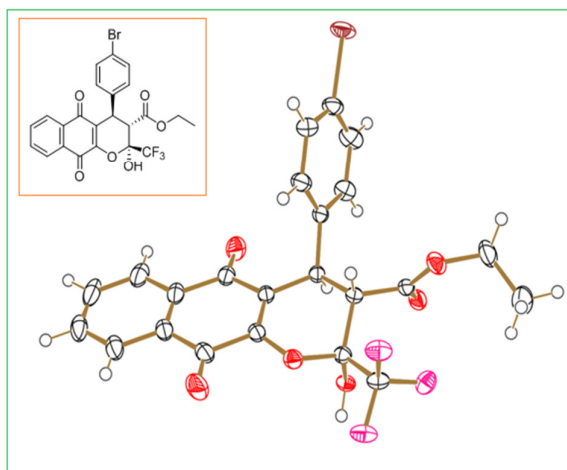
ESI-MS (m/z): phát hiện 525,0 và 527,0  $[\text{M+H}]^+$ , tính toán:  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{O}_6^+$ .

Trên phổ  $^1\text{H-NMR}$  của chất **169b** trong  $\text{CDCl}_3$  xuất hiện tín hiệu doublet tương ứng tại vị trí  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) = 3,11 (1H, d,  $J = 11,5$  Hz, H-4) và 4,36 (1H, d,  $J = 11,5$  Hz, H-3), điều này chứng tỏ quá trình phản ứng ưu tiên để tạo thành sản phẩm cấu hình 2,3-*cis*-3,4-*trans*-dihydro ổn định hơn.

Trên phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của hợp chất **169b** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử. Hai tín hiệu đặc trưng của nguyên tử cacbon C-3 và C-4 trong vòng pyran cộng hưởng tại vị trí  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 49,0 (C-3); 39,4 (C-4). Tín hiệu quartet của nguyên tử cacbon trong nhóm  $-\text{CF}_3$  cộng hưởng tại vị trí  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 122,3 với hằng số tương tác  $J = 285,0$  Hz. Tín hiệu quartet của nguyên tử cacbon C-2 cũng xuất hiện cộng hưởng tại vị trí  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 94,4 với hằng số tương tác  $J = 34,3$  Hz.

Tinh thể hợp chất **169b** thu được bằng phương pháp kết tinh chậm trong hệ dung môi EtOAc/Hexan, cấu trúc tinh thể được đưa ra trong hình 3.10.

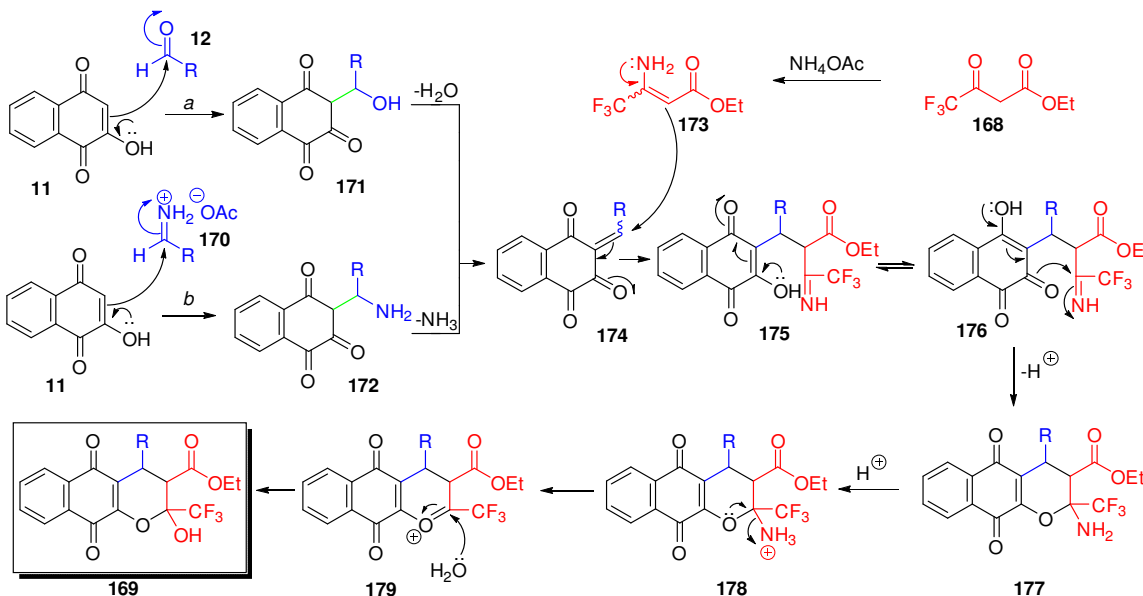
Trên phổ X-ray đơn tinh thể của hợp chất **169b** (hình 3.10) một lần nữa khẳng định cấu trúc của hợp chất **169b** hoàn toàn phù hợp với các dữ liệu đã phân tích. Hơn nữa, từ cấu trúc X-ray cho thấy hai nguyên tử H-3 và H-4 trong vòng pyran ở vị trí *axial-trans*, góc nhị diện xấp xỉ  $180^\circ$  tương ứng với hằng số tương tác lớn  $J_{H-3} = 11,5$  Hz,  $J_{H-4} = 11,5$  Hz, điều này phù hợp với số liệu theo đồ thị Karplus.



**Hình 3.10.** Cấu trúc tinh thể của chất **169b**

Như vậy, từ các kết quả phân tích của phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS, X-ray đơn tinh thể cho phép khẳng định cấu trúc của hợp chất **169b**.

Cơ chế hình thành sản phẩm **169** được đề xuất theo sơ đồ 3.7.



**Sơ đồ 3.7.** Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất **169**

Sản phẩm trung gian 1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-naphthalen-1-one (**174**) được tạo thành thông qua quá trình aldol hóa và sau đó tách nước (*con đường a*) giữa andehit **12** và 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**11**). Hoặc dựa trên phản ứng Mannich (*con đường b*) của hợp chất **11** với ion imin **170** được tạo ra từ andehit **12** bởi xúc tác amoni axetat và tách  $\text{NH}_3$ . Tiếp theo quá trình, xảy ra phản ứng cộng Micheal của hợp chất **174** với enamin florinat **173** được tạo ra

từ  $\beta$ -keto este **168** bởi xúc tác amoni axetat dẫn đến sự hình thành hợp chất trung gian **175**, **176** của hợp chất naphthoquinon chứa nhóm thế  $-CF_3$ . Kết thúc quá trình xảy ra sự đóng vòng nội phân tử tạo ra hợp chất amin  $\alpha$ -lapachon **177** và cuối cùng là quá trình khử imin và cộng nước để tạo thành sản phẩm **169**.

Như vậy, bằng phản ứng domino ba thành phần, chúng tôi đã tổng hợp thành công 12 hợp chất triflometylat tetrahydrobenzo[*g*]chromene từ các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**), andehit thơm **12** và etyl 4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (**168**) trong dung môi *tert*-butanol với sự có mặt của xúc tác amoni axetat. Trong đó có 7 hợp chất mới là các chất: **169f**, **169g**, **169h**, **169i**, **169j**, **169k**, **169l**. Các hợp chất **169a**, **169b**, **169c**, **169d**, **169e** đã được công bố bởi Y. Duan và cộng sự. Khi thay đổi nhóm thế R trong phân tử của các andehit bằng các nhóm hút đẩy điện tử khác nhau, các kết quả thu được cho thấy không thu được một quy luật rõ ràng về mối quan hệ giữa các andehit và hiệu suất phản ứng. Hiệu suất phản ứng đạt khoảng 53-86%.

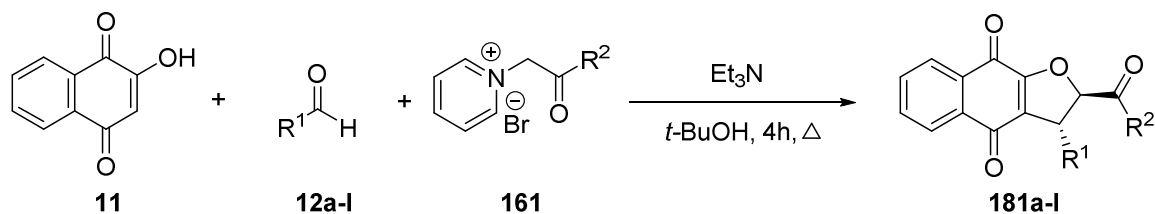
### 3.3. Kết quả tổng hợp 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion (**181**)

Để xác định điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp các chất **181**, chúng tôi đã tiến hành thực hiện phản ứng trong các điều kiện dung môi khác nhau ( $CH_2Cl_2$ , Toluen, EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH) và thời gian khác nhau (1, 2, 3, 4, 6 và 8 giờ).

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy, điều kiện tối ưu để tổng hợp hợp chất **181** như sau: hỗn hợp phản ứng của 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**) (0,5 mmol), benzandehit (**12a**) (0,6 mmol), muối pyridin bromua (**161a**) (0,6 mmol) và trietylamin (0,6 mmol) trong dung môi *t*-BuOH (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng 30 phút và sau đó được đun hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được trung hòa bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa và chiết bằng EtOAc 3 lần (3x10ml). Pha hữu cơ được thu hồi, làm khan bằng  $Na_2SO_4$ , loại dung môi ở áp suất thấp và được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/EtOAc: 4/1).

Sau khi xác định được các điều kiện phản ứng tối ưu, chúng tôi đã lựa chọn điều kiện này để tổng hợp các dẫn xuất khác. Các andehit thơm với các nhóm thế hút, đẩy điện tử khác nhau cũng đã được chúng tôi lựa chọn cho tổng hợp các dẫn xuất khác 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion (**181b**-

I) với hiệu suất đạt từ 53 đến 76% (sơ đồ 3.9).



**181a**, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 69%

**181b**, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 67%

**181c**, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 69%

**181d**, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 66%

**181e**, R<sub>1</sub> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 62%

**181f**, R<sub>1</sub> = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 53%

**181g**, R<sub>1</sub> = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 76%

**181h**, R<sub>1</sub> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 65%

**181i**, R<sub>1</sub> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 60%

**181j**, R<sub>1</sub> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 70%

**181k**, R<sub>1</sub> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 68%

**181l**, R<sub>1</sub> = Naphth-2-yl, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 70%

### Sơ đồ 3.9. Sơ đồ tổng hợp các hợp chất **181a-l**

Cấu trúc của các hợp chất **181a-l** được chứng minh bằng các phương pháp phổ IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS (**188g**), X-Ray đơn tinh thể (**181b**).

Dữ liệu phân tích phổ IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất **181b** thu được như sau:

IR (KBr),  $\nu_{\max}$ : 3383; 3086; 2908; 1704; 1654; 1626; 1529; 1443; 1351; 1217; 1086; 980; 705 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,78 (1H, d,  $J$  = 1,5 Hz, H-2'); 8,47 (1H, dd,  $J$  = 1,0 và 7,5 Hz, H-5); 8,31 (1H, d,  $J$  = 8,0 Hz, H-8); 8,10 (1H, dd,  $J$  = 1,5 và 7,5 Hz, H-6); 7,96 (1H, dd,  $J$  = 1,5 và 7,5 Hz, H-7); 7,68-7,74 (3H, m, H-4', H-5' và H-6'); 7,31-7,40 (5H, m, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'' và H-6''); 6,04 (1H, d,  $J$  = 5,5 Hz, H-2); 5,13 (1H, d,  $J$  = 5,5 Hz, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 125 MHz),  $\delta$  (ppm): 190,1 (C=O); 181,0 (C=O); 177,3 (C=O); 158,6 (C-9a); 148,5 (C-3'); 138,7; 134,8 ; 134,7; 134,4; 133,3; 132,8; 131,5; 130,3; 129,4; 128,4 (2xCH); 128,4 (2xCH); 127,6; 126,4; 126,3; 126,0; 124,2; 91,5 (C-2); 48,89 (C-3).

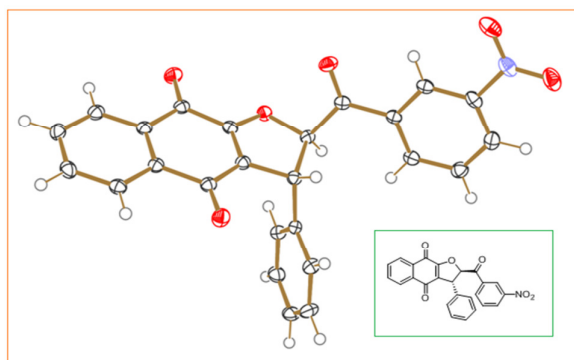
Trên phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất **181b** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đặc trưng cho độ chuyển dịch hóa học của các proton có mặt trong phân tử. 2 proton H-2 và H-3 trong vòng furan cộng hưởng tại vị trí  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 6,04 (1H, d,  $J$  = 5,5 Hz, H-2) và 5,13 (1H, d,  $J$  = 5,5 Hz, H-3). Ngoài ra 9 tín hiệu proton vòng thơm còn lại cũng lần lượt tại vị trí  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 8,78 (1H, d,  $J$  = 1,5 Hz, H-2'); 7,68-7,74 (3H, m, H-4', H-5' và H-6'); 7,31-7,40 (5H, m, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'' và H-6'').

Trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất **181b** cũng xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các nguyên tử cacbon trong phân tử. Hai tín hiệu đặc trưng của nguyên tử cacbon C-2 và C-3 trong vòng furan cộng hưởng tại vị trí  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 91,5 (C-2); 48,89 (C-3). Ngoài ra, 3 nguyên tử cacbon trong nhóm cacbonyl (C=O) cộng hưởng tại vị trí  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 190,1 (C=O); 181,0 (C=O); 177,3 (C=O).

Cấu trúc của hợp chất **181b** còn được chứng minh bằng phổ X-ray đơn tinh thể.

Tinh thể hợp chất **181b** thu được bằng phương pháp kết tinh chậm trong hệ dung môi EtOAc/Hexane. Cấu trúc tinh thể của hợp chất **181b** được đưa ra trong hình 3.16.

Trên phổ X-ray của hợp chất **181b** (hình 3.16) một lần nữa khẳng định cấu trúc của chất **181b** hoàn toàn phù hợp với các dữ liệu đã phân tích. Hơn nữa, từ cấu trúc X-ray cho thấy hai nguyên tử H-2 và H-3 trong vòng furan tạo góc nhị diện xấp xỉ  $60^\circ\text{C}$  tương ứng với độ dịch chuyển



Hình 3.16. Cấu trúc tinh thể của chất **181b**

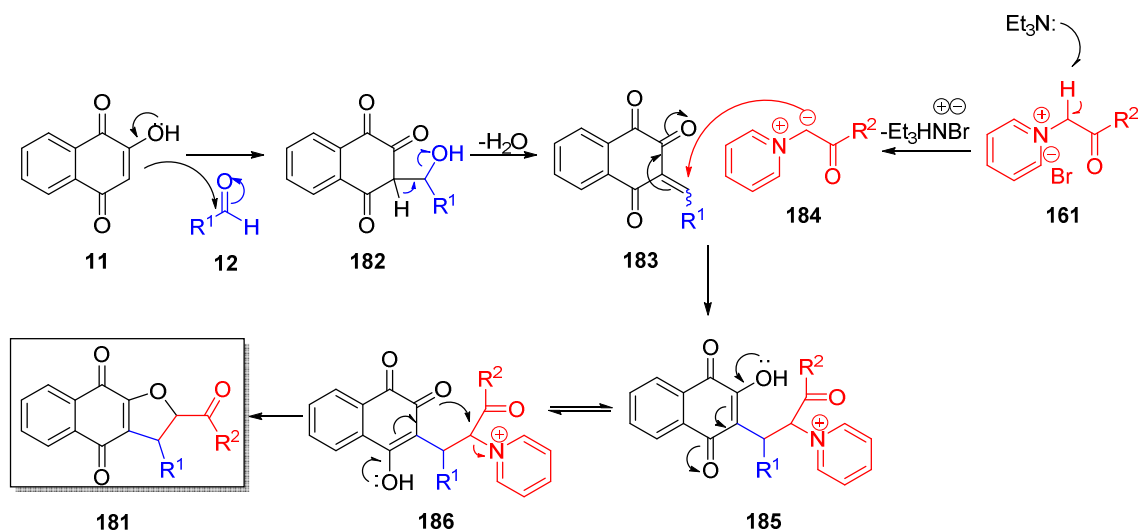
và hằng số tương tác:  $J_{\text{H-4}} = 5,5 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H-3}} = 5,5 \text{ Hz}$ , điều này phù hợp số liệu theo đồ thị Karplus.

Như vậy, từ các kết quả phân tích của phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, X-ray đơn tinh thể cho phép khẳng định cấu trúc của hợp chất **181b**.

Cơ chế hình thành sản phẩm **181** được đề xuất theo sơ đồ 3.10.

Đầu tiên là quá trình andol hóa từ hợp chất **11** và andehit **12** cho hợp chất **182**, tiếp theo là quá trình tách nước thu được hợp chất **183**. Phản ứng cộng Michael của ylit pyridin **184** (được tạo ra *in situ* từ **161** và triethylamin) với hợp chất **183** tạo thành hợp chất enolat pyridin **185**. Hợp chất **186** (nhận được từ hợp chất **185** bằng quá trình tautome hóa) tham gia phản ứng đóng vòng nội phân tử và tự oxy hóa tạo thành sản phẩm **181**.





### Sơ đồ 3.10. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất **181**

Như vậy, bằng phản ứng domino ba thành phần, chúng tôi đã tổng hợp thành công 12 hợp chất mới 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion từ các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**), andehit thơm (**12**) và muối pyridin (**161**) trong dung môi *tert*-butanol với sự có mặt của triethylamin. Khi thay đổi nhóm thế R trong phân tử của các andehit bằng các nhóm hút đẩy điện tử khác nhau, các kết quả thu được cho thấy không thu được một quy luật rõ ràng về mối quan hệ giữa các andehit và hiệu suất phản ứng. Hiệu suất phản ứng đạt khoảng 53-76%.

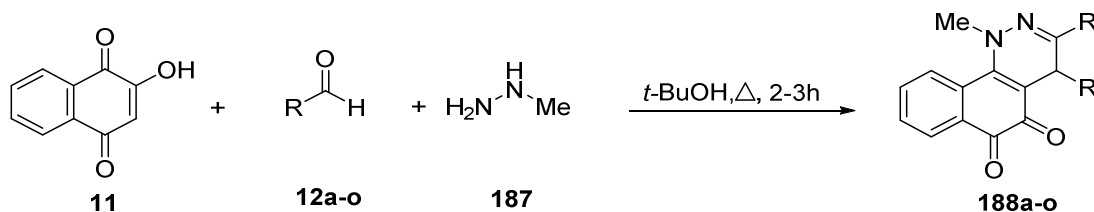
#### 3.4. Kết quả tổng hợp các chất dihydrobenzo[*h*]cinnolin-5,6-dion (**188**)

Để xác định điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp chất **188**, chúng tôi đã tiến hành thực hiện phản ứng trong các điều kiện dung môi khác nhau ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Toluene, DMF, EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH) và thời gian khác nhau (1, 2, 3, 4, 6 và 8 giờ).

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy, điều kiện tối ưu để tổng hợp hợp chất **188a** như sau: hỗn hợp dung dịch của 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**) (0,5 mmol), benzandehit (**12a**) (1,0 mmol) trong dung môi *t*-BuOH (15 ml) được đun hồi lưu trong thời gian 30-60 phút, sau đó thêm tiếp metylhydrazin (**187**) (0,5 mmol) và tiếp tục đun hồi lưu trong 2-3 giờ. Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được chiết bằng EtOAc 3 lần (3x10 ml). Pha hữu cơ được thu hồi, làm khan bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , loại dung môi ở áp suất thấp và được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/EtOAc: 7/3).

Sau khi xác định được các điều kiện phản ứng tối ưu, chúng tôi đã lựa

chọn điều kiện này để tổng hợp các dẫn xuất khác. Các andehit thơm với các nhóm thế hút, đẩy điện tử khác nhau cũng đã được chúng tôi lựa chọn cho tổng hợp các dẫn xuất khác benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion **188b-o** (Scheme 3.12)



- |   |   |
|---|---|
| <b>188a</b> , R= C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 50%                        | <b>188i</b> , R= 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 60%                   |
| <b>188b</b> , R= 3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 51%                    | <b>188j</b> , R= 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 51%      |
| <b>188c</b> , R= 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 53%                   | <b>188k</b> , R= 4-(MeSO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 48%  |
| <b>188d</b> , R= 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 47%                   | <b>188l</b> , R= 4-NMe <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 45%     |
| <b>188e</b> , R= Naphth-2-yl, 47%   | <b>188m</b> , R= 4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 45%                    |
| <b>188f</b> , R= 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 45%                    | <b>188n</b> , R= 3-MeO-4-OHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 43%              |
| <b>188g</b> , R= 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 43%                    | <b>188o</b> , R= 2-NO <sub>2</sub> -5-OHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 47% |
| <b>188h</b> , R= 3,4-OCH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 53% |   |

### Sơ đồ 3.12. Tổng hợp các hợp chất **188a-l**

Cấu trúc của các hợp chất **188a-l** được chứng minh bằng các phương pháp phổ IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS, X-Ray đơn tinh thể (**188f**).

Dữ liệu phân tích phổ IR <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất **188f** thu được như sau:

IR (KBr),  $\nu_{\max}$ : 3443; 3048; 2928; 1687; 1624; 1529; 1480; 1372; 1254; 1067; 1007; 939; 818; 773 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$  (ppm): 8,09 (1H, dd,  $J = 1,0$  và  $7,5$  Hz, H-7); 7,80 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz, H-10); 7,72 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-2'' và H-6''); 7,63 (1H, dt,  $J = 1,5$  và  $8,0$  Hz, H-8); 7,51 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-9); 7,49 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-2' và H-6'); 7,36 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-3'' và H-5''); 7,17 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-3' và H-5'); 5,62 (1H, s, H-4); 4,10 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz),  $\delta$  (ppm): 179,9 (C=O); 176,6 (C=O); 149,4 (C-3); 147,1 (C-1a); 139,3; 133,7; 132,8; 132,2 (2xCH); 131,9 (2xCH); 131,5; 130,6; 130,4; 130,2; 129,1 (2xCH); 128,6 (2xCH); 126,8; 125,4; 121,4; 109,2 (C-4a); 46,4 (N-CH<sub>3</sub>); 34,8 (C-4).

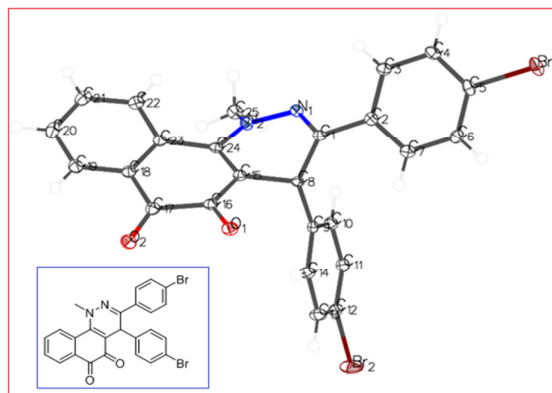
Trên phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất **188f** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đặc trưng cho độ chuyển dịch hóa học của các proton có mặt trong phân tử. Tín hiệu singlet đặc trưng của proton H-4 cộng hưởng tại vị trí  $\delta_H$  (ppm): 5,62 (1H, s, H-4); tín hiệu singlet tại  $\delta_H = 4,10$  ppm đặc trưng cho 3 proton của

nhóm methyl ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ).

Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR 2 nguyên tử trong nhóm cacbonyl ( $\text{C}=\text{O}$ ) tại vị trí  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 179,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 176,6 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Nguyên tử cacbon xuất hiện cộng hưởng ở vị trí C-4 tại  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 34,8 (C-4) và tín hiệu của nhóm methyl xuất hiện ở  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 46,4 ( $\text{N-CH}_3$ ).

Tinh thể của hợp chất **188f** thu được bằng phương pháp kết tinh chậm trong hệ dung môi DCM/MeOH. Cấu trúc tinh thể của hợp chất **188k** được chỉ ra trong hình 3.22.

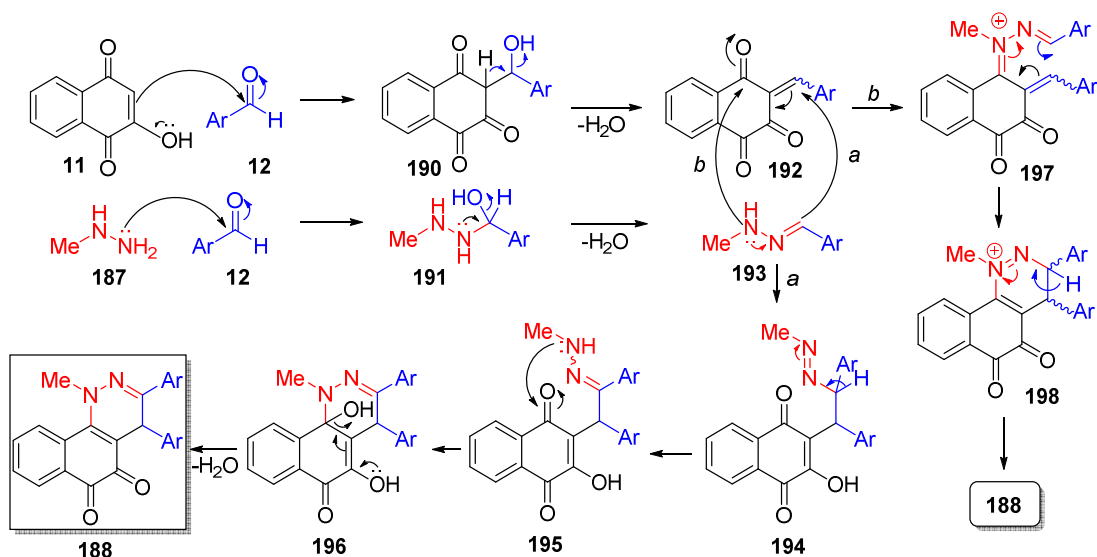
Kết quả phân tích X-ray đơn tinh thể của hợp chất **188f** (hình 3.22) một lần nữa đã khẳng định cấu trúc của chất **188f** hoàn toàn phù hợp với những kết quả đã phân tích, chứng minh. Như vậy, từ các kết quả phân tích của phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, X-ray cho phép khẳng định cấu trúc của hợp chất **188f**.



Hình 3.22. Cấu trúc tinh thể của chất **188f**

Cơ chế hình thành sản phẩm **188** được đề xuất theo như sơ đồ 3.13.

Đầu tiên xảy ra quá trình andol hóa tạo thành hợp chất **190** từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**) và andehit thơm **12**, tiếp theo là quá trình tách nước để tạo thành hợp chất **192**. Song song với quá trình này là sự tạo thành 1-arylmetylidene-2-metylhydrazin **193** từ metylhydrazin (**187**) và andehit **12** sau khi tách nước. Hợp chất **192** đóng vai trò như tác nhân nhận electron trong phản ứng cộng Michael từ hợp chất **193** (theo đường a) cho sản phẩm trung gian **194**. Nguyên tử cacbon C-4 trong hợp chất **195** dễ dàng nhận cặp electron từ nhóm amino ( $-\text{NH}-$ ) để tạo thành sản phẩm trung gian **196** và cuối cùng tạo thành hợp chất **188** thông qua quá trình loại nước. Hoặc theo một cách khác (đường b), từ hợp chất trion **192** xảy ra quá trình ngưng tụ với hydrazon **193** tại nguyên tử cacbon C-4 để tạo thành chất trung gian **197**, tiếp theo quá trình là sự chuyển vị, vòng hóa nội phân tử để tạo thành sản phẩm **188**.



### Sơ đồ 3.13. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất **188**

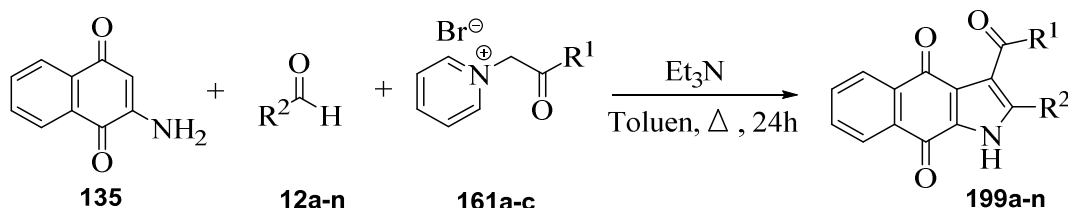
Như vậy, bằng phản ứng domino ba thành phần, luận án đã tổng hợp thành công 15 hợp chất mới benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion từ các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**), andehit thơm (**12**) và metylhydrazin (**187**) trong dung môi *tert*-butanol. Khi thay đổi nhóm thế R trong phân tử của các andehit bằng các nhóm hút đẩy điện tử khác nhau, các kết quả thu được cho thấy không thu được một quy luật rõ ràng về mối quan hệ giữa các andehit và hiệu suất phản ứng. Hiệu suất phản ứng đạt khoảng 43-60%.

### 3.5. Kết quả tổng hợp các chất benzo[*f*]indol-4,9-dion (**199**)

Để xác định điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp chất **199**, chúng tôi đã tiến hành thực hiện phản ứng trong các điều kiện dung môi khác nhau (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, Toluene, EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH) và thời gian khác nhau (1, 5, 10, 15, 20, 22, 24, 26 và 30 giờ).

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy, điều kiện tối ưu để tổng hợp hợp chất **199** như sau: hỗn hợp phản ứng của 2-amino-1,4-naphthoquinon (**135**) (0,5 mmol), muối pyridin bromua **161a** (0,6 mmol) và trietylamin (2,5 mmol) trong dung môi toluen (10 ml) được đun hồi lưu trong thời gian khoảng 30-60 phút, sau đó thêm tiếp benzandehit **12a** (0,6 mmol) và tiếp tục đun hồi lưu trong thời gian khoảng 24h. Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được chiết bằng EtOAc 3 lần (3x10 ml). Pha hữu cơ được thu hồi, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, loại dung môi ở áp suất thấp và được tinh chế bằng sắc ký cột (Hexan/EtOAc: 8/2).

Sau khi xác định được các điều kiện phản ứng tối ưu, chúng tôi đã lựa chọn điều kiện này để tổng hợp các dẫn xuất khác. Các andehit thơm với các nhóm thế hút, đẩy điện tử khác nhau cũng đã được chúng tôi lựa chọn cho tổng hợp các dẫn xuất khác benzo[*f*]indol-4,9-dion **199b-n** với hiệu suất tương ứng như trong sơ đồ 3.15.



<b>199a</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 63%	<b>199h</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = 4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 45%
<b>199b</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = 3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 59%	<b>199i</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = Naphth-2-yl, 48%
<b>199c</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 60%	<b>199j</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = 3,4-OCH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 47%
<b>199d</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = 3-MeO-4-HOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 62%	<b>199k</b> , R <sub>1</sub> = 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>2</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 65%
<b>199e</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = 3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 48%	<b>199l</b> , R <sub>1</sub> = 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>2</sub> = Naphth-2-yl, 40%
<b>199f</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 47%	<b>199m</b> , R <sub>1</sub> = 3-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>2</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 47%
<b>199g</b> , R <sub>1</sub> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 45%	<b>199n</b> , R <sub>1</sub> = 3-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sub>2</sub> = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 45%

### Sơ đồ 3.15. Tổng hợp các hợp chất **199**

Cấu trúc của các hợp chất **199a-n** được chứng minh bằng các phương pháp phổ IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HRMS (**199f**, **199g**, **199j**, **199k**), MS (**199a**), X-Ray đơn tinh thể (**199k**).

Dữ liệu phân tích IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HR-MS của hợp chất **199k** thu được như sau:

IR (ATR),  $\nu_{\max}$ : 3219; 1661; 1641; 1594; 1435; 1233; 1146; 967; 904; 766; 708; 685; 615; 510; 441 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,56 (1H, s, NH), 8,15-8,13 (1H, m, H-5 hoặc H-8); 8,07-8,05 (1H, m, H-8 hoặc H-5); 7,98-7,96 (2H, m, H-6 và H-7); 7,70-7,68 (2H, m, H-2' và H-6'); 7,56-7,54 (2H, m, H-2'' và H-6''); 7,39-7,37 (3H, m, H-4'', H-3'' và H-5''); 7,08 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, H-3' và H-5').

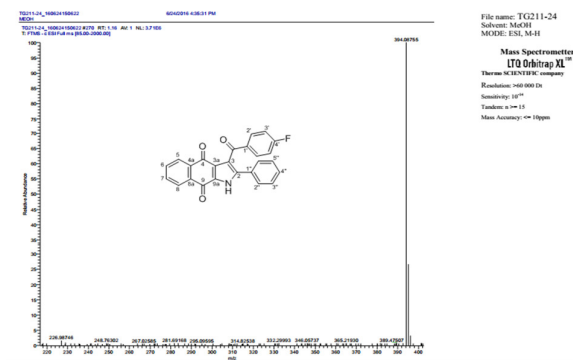
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz),  $\delta$  (ppm): 191,52 (C=O); 179,71 (C=O); 176,12 (C=O); 166,06 (d,  $J = 253,7$  Hz, CF); 139,47; 134,15; 134,12; 133,93; 133,26; 133,00; 132,21; 132,13; 131,89; 129,63; 129,18; 129,06 (2xCH); 127,72 (2xCH); 127,25; 127,21; 126,48; 120,84; 115,90; 115,72.

HRMS-ESI (m/z): phát hiện 394,0875 [M-H]<sup>-</sup>, tính toán C<sub>25</sub>H<sub>13</sub>FNO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 394,0879.

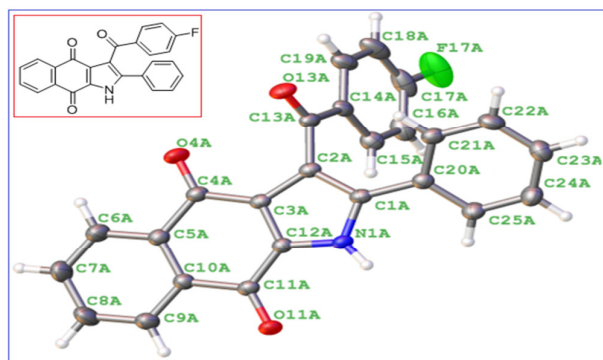
Trên phổ  $^1\text{H-NMR}$  của chất hợp **199k** trong  $\text{CDCl}_3$  xuất hiện tín hiệu đặc trưng singlet tại vị trí  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 10,56 (1H, s, NH). Các cặp tín hiệu đặc trưng cho 4 proton của vòng naphthoquinon cộng hưởng tại vị trí  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 8,15-8,13 (1H, m, H-5 hoặc H-8); 8,07-8,05 (1H, m, H-8 hoặc H-5); 7,98-7,96 (2H, m, H-6 và H-7).

Trên phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của hợp chất **199k** xuất hiện tín hiệu doublet của nguyên tử cacbon trong liên kết C-F tại vị trí  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 166,06 (d,  $J = 253,7$  Hz, CF). 3 nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl (C=O) cộng hưởng tại vị trí  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 191,52 (C=O); 179,71 (C=O); 176,12 (C=O).

Tinh thể của hợp chất **199k** thu được bằng phương pháp kết tinh chậm trong hệ dung môi DCM/MeOH. Cấu trúc của hợp chất **199k** còn được chứng minh bằng phổ khối lượng phân giải cao HRMS-ESI (hình 3.28) và X-ray đơn tinh thể (hình 3.29).



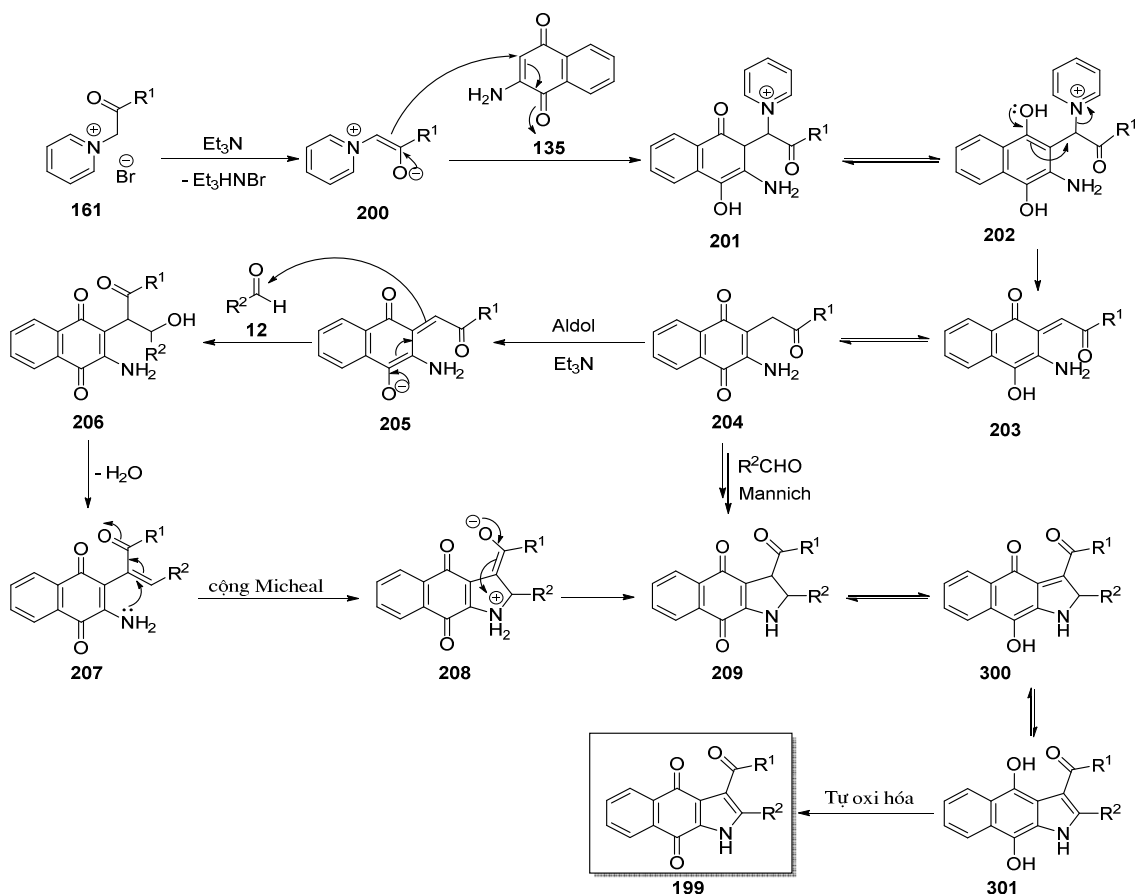
**Hình 3.28.** Phổ HRMS-ESI của chất **199k**



**Hình 3.29.** Cấu trúc tinh thể của chất **199k**

Như vậy, từ các kết quả phân tích của phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , HR-MS, X-ray cho phép khẳng định cấu trúc của chất **199k**.

Cơ chế hình thành sản phẩm **199** được đề xuất theo sơ đồ 3.16



### Sơ đồ 3.16. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất 199

Đầu tiên xảy ra phản ứng cộng Micheal của hợp chất **135** với ylit **200** (được tạo ra *in situ* từ muối pyridin bromua **161** bởi trietylamin) cho sản phẩm trung gian **201**. Tiếp theo là quá trình loại bỏ gốc pyridin để hình thành hợp chất trung gian **204**. Tiếp theo là các quá trình tautome hóa để hình thành hợp chất **205**. Thông qua phản ứng ngưng tụ Knoevenagel của hợp chất **205** với andehit **12** tạo thành aldol **206**. Hợp chất **207** được tạo thành từ hợp chất **206** sau khi xảy ra phản ứng tách nước nội phân tử. Tiếp theo quá trình phản ứng cộng Micheal, đóng vòng nội phân tử cho sản phẩm trung gian **209**. Cuối cùng là các quá trình tautome hóa keto-enol và tự oxi hóa cho sản phẩm cuối cùng **199**.

Các phản ứng cũng có thể tiến hành thông qua một cách khác như thông qua phản ứng Mannich. Từ hợp chất trung gian **204** ngưng tụ với andehit **12** dẫn đến hình thành dạng bazơ Schiff, sau một chuỗi quá trình đóng vòng nội phân tử cho sản phẩm trung gian **209**. Từ đây thông qua các quá trình tautome hóa keto-enol và tự oxi hóa cho sản phẩm cuối cùng **199**.

Như vậy, bằng phản ứng domino ba thành phần, chúng tôi đã tổng hợp

thành công 14 hợp chất mới benzo[*f*]indol-4,9-dion từ các nguyên liệu đầu là 2-amoni-1,4-naphthoquinon (**135**), andehit thơm (**12**) và muối pyridin (**161**) trong dung môi toluen với sự có mặt của triethylamin. Khi thay đổi nhóm thế R trong phân tử của các andehit và trong muối pyridin bởi các nhóm hút, đẩy điện tử các kết quả thu được cho thấy không có một quy luật rõ ràng về mối quan hệ giữa các andehit và hiệu suất phản ứng. Hiệu suất phản ứng đạt khoảng 40-65%.

### 3.6. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các chất nghiên cứu

Các hợp chất nghiên cứu (**188**) được thử nghiệm gây độc tế bào trên hai dòng tế bào ung thư ở người được cung cấp từ bộ sưu tập giống chuẩn Hoa Kỳ (American Type Culture Collection – ATCC) gồm: Tế bào ung thư biểu mô KB (*Human epidermic carcinoma*), ung thư gan HepG2 (*Hepatocellular carcinoma*) nhằm tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính mạnh. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất **188a-o** với chất chuẩn Ellipticine được đưa ra trong bảng 3.9.

**Bảng 3.9.** Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion tổng hợp **188a-o**

TT	Hợp chất	IC <sub>50</sub> (μM) KB	IC <sub>50</sub> (μM) HepG2
1	<b>188a</b>	3,70	3,63
2	<b>188b</b>	3,43	3,22
3	<b>188c</b>	23,86	20,69
4	<b>188d</b>	4,58	3,56
5	<b>188e</b>	7,42	15,40
6	<b>188f</b>	2,29	2,93
7	<b>188g</b>	3,60	2,14
8	<b>188h</b>	2,87	3,64
9	<b>188i</b>	>292	>292
<b>10</b>	<b>188j</b>	<b>0,56</b>	<b>0,77</b>
11	<b>188k</b>	1,33	2,71
12	<b>188l</b>	5,81	16,85



13	<b>188m</b>	2,02	4,46
14	<b>188n</b>	12,61	10,93
15	<b>188o</b>	135,73	145,90
16	<b>Ellipticine</b>	1,26	1,42

Từ kết quả đưa ra trong bảng 3.9 nhận thấy rằng có tới 14/15 các hợp chất thử nghiệm thể hiện hoạt tính gây độc trên hai dòng tế bào ung thư KB và HepG2. Trong đó có tới 9/14 hợp chất benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion tổng hợp (**188a**, **188b**, **188d**, **188f**, **188g**, **188h**, **188j**, **188k**, **188m**) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư mạnh với giá trị  $IC_{50} < 5 \mu M$  trên cả hai dòng tế bào KB và HepG2. Đặc biệt, hợp chất **188j** (1-metyl-3,4-bis(4-nitrophenyl)-1,4-dihydrobenzo[*h*]cinnolin-5,6-dion) được xem là chất thể hiện hoạt tính mạnh hơn cả khi giá trị  $IC_{50}$  đạt  $0,56 \mu M$  và  $0,77 \mu M$  tương ứng với hai dòng tế bào ung thư KB và HepG2 và cao hơn so với chất chuẩn Ellipticine ( $IC_{50}$  đạt  $1,26 \mu M$  (KB) và  $1,42 \mu M$  (HepG2)).

Với những kết quả thu được cho thấy sự liên quan thú vị giữa dẫn chất benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion trong khuôn khổ nghiên cứu với hoạt tính gây độc tế bào, điều này mở ra triển vọng trong phát triển thuốc điều trị ung thư cũng như dược phẩm. Mặt khác, tối ưu hóa cấu trúc trên cơ sở lớp chất này để thu được hợp chất có hoạt tính sinh học tốt hơn cần phải được tiếp tục xem xét nghiên cứu trong tương lai.

## KẾT LUẬN

Với mục tiêu nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất naphthoquinon bằng phản ứng domino và đánh giá hoạt tính sinh học của chúng. Luận án đã thu được những kết quả sau:

1. Bằng phản ứng domino ba thành phần, luận án đã thiết kết tổng hợp thành công 53 dị vòng naphthoquinon trong đó có 48/53 hợp chất mới, bao gồm:

- 12 hợp chất triflometylat tetrahydrobenzo[*g*]chromene (**169**) được tổng hợp thành công sử dụng các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**), andehit thơm (**12**) và ethyl 4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (**168**) trong dung môi *tert*-butanol với sự có mặt của xúc tác amoni axetat. Trong đó có 7 hợp chất mới là các hợp chất **169f**, **169g**, **169h**, **169i**, **169j**, **169k**, **169l**. Hiệu suất phản ứng đạt 53-86%.

- 12 hợp chất mới 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion (**181**) được tổng hợp thành công sử dụng các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**), andehit thơm (**12**) và muối pyridin (**161**) trong dung môi *tert*-butanol với sự có mặt của trietylamin. Hiệu suất phản ứng đạt 53-76%.

- 15 hợp chất mới benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion (**188**) được tổng hợp thành công sử dụng các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinon (**11**), andehit thơm (**12**) và metylhydrazin (**187**) trong dung môi *tert*-butanol. Hiệu suất phản ứng đạt 43-60%.

- 14 hợp chất mới benzo[*f*]indol-4,9-dion (**199**) được tổng hợp thành công sử dụng các nguyên liệu đầu là 2-amoni-1,4-naphthoquinon (**135**), andehit thơm (**12**) và muối pyridin (**161**) trong dung môi toluen với sự có mặt của trietylamin. Hiệu suất phản ứng đạt 40-65%.

2. Đã nghiên cứu, khẳng định được cấu trúc của 53 hợp chất dị vòng naphthoquinon tổng hợp được bằng các phương pháp phân tích hiện đại như: IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS, HR-MS (**199f**, **199g**, **199j**, **199k**) và X-Ray đơn tinh thể (**169b**, **181b**, **188f**, **199k**).

3. Đã đề xuất cơ chế tạo thành các hợp chất triflometylat tetrahydrobenzo[*g*]chromene (**169**), 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dion (**181**), benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion (**188**) và benzo[*f*]indol-4,9-dion (**199**) tạo

thành từ phản ứng domino ba thành phần.

4. Đã đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của 15 hợp chất benzo[*h*]cinnolin-5,6-dion (**188**) mới tổng hợp được trên 2 dòng tế bào ung thư biểu mô (KB) và ung thư gan (HepG2). Trong đó 14/15 hợp chất có khả năng gây độc tế bào ung thư khảo sát, có 9/14 hợp chất thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư mạnh với giá trị  $IC_{50} < 5 \mu\text{M}$  (**188a**, **188b**, **188d**, **188f**, **188g**, **188h**, **188j**, **188k**, **188m**). Đặc biệt, chất **188j** (1-metyl-3,4-bis(4-nitrophenyl)-1,4-dihydrobenzo[*h*]cinnolin-5,6-dion) được xem là chất thể hiện hoạt tính mạnh hơn cả khi giá trị  $IC_{50}$  đạt  $0,56 \mu\text{M}$  (KB) và  $0,77 \mu\text{M}$  (HepG2) và giá trị này thấp hơn so với chất chuẩn Ellipticine ( $IC_{50}$  đạt  $1,26 \mu\text{M}$  (KB) và  $1,42 \mu\text{M}$  (HepG2)).