

**NGUYỄN LINH CHI**

**BỘ GIÁO DỤC  
VÀ ĐÀO TẠO**

**VIỆN HÀN LÂM  
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN**

**HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**



**Nguyễn Linh Chi**

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG GÂY  
ĐỘC TẾ BÀO UNG THƯ CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT  
PODOPHYLLOTOXIN**

**CHUYÊN NGÀNH  
HÓA HỮU CƠ**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỮU CƠ**

**2022**

*Hà Nội - 2022*

**BỘ GIÁO DỤC  
VÀ ĐÀO TẠO**

**VIỆN HÀN LÂM  
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN**

**HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**



**Nguyễn Linh Chi**

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG GÂY ĐỘC  
TẾ BÀO UNG THƯ CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT  
PODOPHYLLOTOXIN**

Chuyên ngành : Hóa hữu cơ  
Mã số: 8440114

**LUẬN VĂN THẠC SĨ NGÀNH HÓA HỌC**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: TS. NGUYỄN HÀ THANH**

*Hà Nội - 2022*

**LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan nghiên cứu trong luận văn này là công trình của tôi dựa trên những tài liệu, dữ liệu do chính tôi tự tìm hiểu và nghiên cứu. Vì thế, các kết quả nghiên cứu đảm bảo tính trung thực, khách quan và không trùng lặp với nghiên cứu khác. Nếu sai tôi xin hoàn chịu trách nhiệm.

Hà Nội, ngày    tháng    năm 2022

Học viên

Nguyễn Linh Chi

## LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Lãnh đạo Viện Hóa học đã sắp xếp tạo điều kiện để tôi được thực hiện nghiên cứu này tại Viện Hóa học. Tiềm lực về trang thiết bị nghiên cứu và cơ sở vật chất của Viện Hóa học đã giúp cho tôi có được kết quả nghiên cứu chuẩn xác nhất.

Xin cảm ơn TS. Nguyễn Hà Thanh đã luôn nhiệt tình hướng dẫn, quan tâm sát sao cũng như động viên tôi trong quá trình thực hiện đề tài luận văn. Xin cảm ơn tập thể cán bộ phòng Hóa dược-Viện Hóa học đã đồng hành cùng tôi trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu và đưa ra những gợi mở cần thiết, hướng dẫn tôi những kỹ thuật thí nghiệm bổ ích. Đây là những kinh nghiệm nền tảng hết sức quý báu cho con đường nghiên cứu của tôi sau này.

Tôi xin cảm ơn Học viện Khoa học và Công nghệ đã tổ chức các môn học giúp tôi trang bị đầy đủ kiến thức cho quá trình hoàn thành luận văn. Xin gửi lời cảm ơn đến các giảng viên của Khoa Hóa học-Học viện Khoa học và Công nghệ vì những bài giảng thú vị, bổ ích và sát với thực tế nghiên cứu.

Xin cảm ơn các anh chị bạn bè đồng nghiệp thuộc Viện Hóa học cùng các bạn học khóa 2020B đã đồng hành cùng tôi trong suốt quãng thời gian học và thực hiện luận văn. Mỗi người là một tấm gương, là người thầy và người đồng hành cùng tôi trên con đường khoa học.

Xin cảm ơn sự hỗ trợ từ đề tài nghiên cứu số CT0000.03/22-23 của Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Học viên

Nguyễn Linh Chi

## MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN .....	i
LỜI CẢM ƠN .....	ii
MỤC LỤC .....	iii
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ CÁI VIẾT TẮT .....	v
DANH MỤC BẢNG .....	vii
DANH MỤC HÌNH.....	viii
DANH MỤC SƠ ĐỒ .....	ix
MỞ ĐẦU .....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU .....	3
1.1. Tổng quan về bệnh ung thư .....	3
1.2. Tổng quan về lớp chất podophyllotoxin .....	4
1.2.1. Tổng quan về lớp chất podophyllotoxin và một số dẫn xuất của nó .....	4
1.2.2. Tổng quan về lớp chất 4-aza-podophyllotoxin.....	6
1.3. Tổng quan về lớp chất 1,4-naphthoquinone.....	16
1.3.1. Giới thiệu chung về lớp chất 1,4-naphthoquinone .....	16
1.3.2. Tình hình nghiên cứu các hợp chất lai 1,4-naphthoquinone...	17
1.4. Mục đích, đối tượng nghiên cứu của luận văn.....	23
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	24
2.1. Hóa chất và thiết bị.....	24
2.1.1. Hóa chất.....	24
2.1.2. Thiết bị.....	24
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	25
2.3. Quy trình tổng hợp một số dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone.....	27
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	31

<b>3.1. Tối ưu hóa điều kiện phản ứng để tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2. Tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin dựa trên quy trình tổng hợp tối ưu .....</b>	<b>33</b>
<b>3.3. Xác định cấu trúc của các dẫn xuất tổng hợp được.....</b>	<b>34</b>
<b>3.3.1. Dẫn xuất 4a.....</b>	<b>34</b>
<b>3.3.2. Dẫn xuất 4b .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3.3. Dẫn xuất 4c.....</b>	<b>38</b>
<b>3.3.4. Dẫn xuất 4d .....</b>	<b>38</b>
<b>3.3.5. Dẫn xuất 4e.....</b>	<b>41</b>
<b>3.3.6. Dẫn xuất 4f .....</b>	<b>44</b>
<b>3.3.7. Dẫn xuất 4g.....</b>	<b>47</b>
<b>3.4. Kết quả gây độc tế bào ung thư của các dẫn xuất tổng hợp được</b>	<b>50</b>
<b>KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>51</b>
<b>DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO.....</b>	<b>52</b>

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ CÁI VIẾT TẮT

BnBr	Bromobenzene
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrile
CSCl <sub>2</sub>	Thiophosgene
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DPPA	Diphenylphosphoryl azide
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
FDA	U.S. Food and Drug Administration Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
gl. AcOH	Acid acetic băng
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HR-ESI-MS	Phổ khối phun mù điện tử với độ phân giải cao
IC <sub>50</sub>	Nồng độ ức chế 50% số lượng tế bào/cá thể
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
m.p.	Melting point (Nhiệt độ nóng chảy)
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MsCl	Methanesulfonyl chloride
MW	Microwave (vi sóng)
PhMe	Toluene

PPh <sub>3</sub>	Triphenyl phosphine
Pr	Pyridine
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluenesulfonic acid
rt	Room temperature (nhiệt độ phòng)
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TFA	Trifluoro acetic acid
THF	Tetrahydrofuran
WHO	Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)



**DANH MỤC BẢNG**

Bảng 1.1: Hoạt tính <i>in vitro</i> của 9 dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin (Hình 1.4) trên 8 dòng tế bào ung thư.....	14
Bảng 1.2: Hoạt tính <i>in vitro</i> của các hợp chất lai naphthoquinone-hydrazino-triazolothiadiazine .....	20
Bảng 1.3: Các dẫn xuất <b>112a-p</b> .....	23
Bảng 2.1: Hóa chất.....	24
Bảng 3.1: Tối ưu hóa điều kiện phản ứng.....	32
Bảng 3.2: Các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone thu được .....	33
Bảng 3.3: Kết quả gây độc các dòng tế bào KB, HepG2, MCF7, A549, SK-Lu-1, Hek-293 của dẫn xuất <b>4a-4g</b> .....	50

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Cấu trúc của podophyllotoxin.....	5
Hình 1.2: Các dẫn xuất của podophyllotoxin bao gồm teniposide, etoposide và etopopos ..... 6	6
Hình 1.3: 8 dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin và hoạt tính của chúng trên dòng tế bào THP-1 .....	14
Hình 1.4: Một số dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa dị vòng nitơ.....	14
Hình 1.5: Các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin trong thử nghiệm hoạt tính chống ung thư của Ajay Kumar và cộng sự.....	15
Hình 1.6: Một số dẫn xuất naphthoquinone có hoạt tính chống ung thư.....	17
Hình 1.7: Cấu trúc chung của các hợp chất lai naphthoquinone-tryptophan và naphthoquinone-dopamine .....	17
Hình 1.8: Các hợp chất lai 1,4-naphthoquinone 2-iminothiazole thể hiện hoạt tính với dòng <i>M. tuberculosis</i> H37Rv.....	18
Hình 1.9: Cấu trúc và hoạt tính của hợp chất lai naphthoquinone-triazol <b>81</b> so với atovaquone .....	18
Hình 3.1: Các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone tổng hợp được .....	35
Hình 3.2: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của dẫn xuất <b>4a</b> .....	35
Hình 3.3: Phổ <sup>1</sup> H-NMR giãn của dẫn xuất <b>4a</b> .....	36
Hình 3.4: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của dẫn xuất <b>4b</b> .....	37
Hình 3.5: Phổ <sup>1</sup> H-NMR giãn của dẫn xuất <b>4b</b> .....	37
Hình 3.6: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của dẫn xuất <b>4c</b> .....	38
Hình 3.7: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của dẫn xuất <b>4d</b> .....	39
Hình 3.8: Phổ <sup>1</sup> H-NMR giãn của dẫn xuất <b>4d</b> .....	39
Hình 3.9: Phổ <sup>13</sup> C-NMR của dẫn xuất <b>4d</b> .....	40
Hình 3.10: Phổ <sup>13</sup> C-NMR giãn của dẫn xuất <b>4d</b> .....	40
Hình 3.11: Phổ HR-ESI-MS của dẫn xuất <b>4d</b> .....	41
Hình 3.12: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của dẫn xuất <b>4e</b> .....	42
Hình 3.13: Phổ <sup>1</sup> H-NMR giãn của dẫn xuất <b>4e</b> .....	42
Hình 3.14: Phổ <sup>13</sup> C-NMR của dẫn xuất <b>4e</b> .....	43
Hình 3.15: Phổ <sup>13</sup> C-NMR giãn của dẫn xuất <b>4e</b> .....	43
Hình 3.16: Phổ HR-ESI-MS của dẫn xuất <b>4e</b> .....	44
Hình 3.17: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của dẫn xuất <b>4f</b> .....	45
Hình 3.18: Phổ <sup>1</sup> H-NMR giãn của dẫn xuất <b>4f</b> .....	45
Hình 3.19: Phổ <sup>13</sup> C-NMR của dẫn xuất <b>4f</b> .....	46
Hình 3.20: Phổ <sup>13</sup> C-NMR giãn của dẫn xuất <b>4f</b> .....	46
Hình 3.21: Phổ HR-ESI-MS của dẫn xuất <b>4f</b> .....	47
Hình 3.22: Phổ <sup>1</sup> H-NMR của dẫn xuất <b>4g</b> .....	48
Hình 3.23: Phổ <sup>1</sup> H-NMR giãn của dẫn xuất <b>4g</b> .....	48
Hình 3.24: Phổ <sup>13</sup> C-NMR của dẫn xuất <b>4g</b> .....	49
Hình 3.25: Phổ <sup>13</sup> C-NMR giãn của dẫn xuất <b>4g</b> .....	49

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.2: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin qua các chất trung gian quinoline .....	9
Sơ đồ 1.3: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxin từ phản ứng đa thành phần đầu tiên.....	10
Sơ đồ 1.4: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa dị vòng thiazole .....	11
Sơ đồ 1.5: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa dị vòng nitơ....	11
Sơ đồ 1.6: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-2,3-dihydropyridophenanthroline .....	12
Sơ đồ 1.7: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin thay đổi nhóm thế ở vị trí N. ....	12
Sơ đồ 1.8: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa vòng ketone liên hợp.....	13
Sơ đồ 1.9: Các hợp chất lai naphthoquinone-thiourea.....	19
Sơ đồ 1.11: Các hợp chất lai naphthoquinone-hydrazinotriazolothiadiazine .....	20
Sơ đồ 1.12: Tổng hợp các dẫn xuất ( <i>E</i> )-3-alkyl-2-hydroxy-naphthalene-1,4-dione .....	21
Sơ đồ 1.13: Tổng hợp các dẫn xuất ( <i>Z</i> )-2-((3-oxo-3-(aryl)prop-1-en-1-yl)amino)naphthalene-1,4-dione .....	22
Sơ đồ 1.14: Sơ đồ quy trình tổng hợp các dẫn xuất <b>112a-p</b> .....	22
Sơ đồ 2.1: Phản ứng khử hóa MTT thành formazan dưới tác dụng của enzyme khử trong ti thể .....	26
Sơ đồ 3.1: Phản ứng tổng hợp 11-(phenyl)-4,11-dihydrobenzo[ <i>g</i> ]furo [3,4- <i>b</i> ]quinoline-1,5,10(3 <i>H</i> )-trione ( <b>4b</b> ).....	31
Dẫn xuất <b>4b</b> được tổng hợp từ 2-amino-1,4-naphthoquinone, tetronic acid và benzaldehyde theo sơ đồ 3.1. ....	31
Sơ đồ 3.2: Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone ( <b>4a-g</b> ).....	33
Sơ đồ 3.3: Cơ chế của phản ứng tổng hợp các sản phẩm <b>4a-4g</b> .....	34

## MỞ ĐẦU

Ung thư là thuật ngữ chỉ những bệnh lý có sự phát triển bất thường của các tế bào tại một bộ phận của cơ thể sau đó lan dần sang các bộ phận khác, xảy ra bởi những nguyên nhân như gene di truyền, hệ miễn dịch, tác động của môi trường (tia cực tím, bức xạ ion hóa, ô nhiễm môi trường), lối sống (chế độ ăn uống, sinh hoạt), thực phẩm không an toàn cho sức khỏe, nhiễm trùng do virus, vi khuẩn hoặc ký sinh trùng hoặc do tuổi tác,... Hiện nay, ung thư là bệnh có tỉ lệ tử vong đứng thứ 2 trên thế giới (khoảng 10 triệu người chết vì ung thư mỗi năm) với 70% trong số đó ở các nước có thu nhập thấp và thu nhập trung bình. Tại Việt Nam, bệnh ung thư đang có xu hướng gia tăng, với khoảng 182.563 số ca mắc mới (xếp thứ 91/185 quốc gia) và 122.690 ca tử vong do ung thư (xếp thứ 50/185 quốc gia) được ghi nhận trong năm 2020 theo GLOBOCAN. Đặc biệt, theo ghi nhận của bệnh viện K (Vietnam National Cancer Hospital), bệnh ung thư đang ngày càng có xu hướng trẻ hóa, ở nhóm bệnh nhân này bệnh có xu hướng tiến triển nhanh và không được phát hiện sớm, gây ảnh hưởng lớn đến thành công của quá trình điều trị.

Hiện nay, hơn 400 loại thuốc đã được sử dụng trong lâm sàng để điều trị ung thư. Tuy nhiên, tình trạng kháng đa thuốc trong điều trị ung thư ngày càng trở nên nghiêm trọng, đòi hỏi con người phải liên tục tìm kiếm những loại thuốc điều trị ung thư mới [1-3].

Podophyllotoxin là một aryltetralin lignan phân lập từ họ Podophyllum đã được sử dụng để điều trị bệnh ung thư và sùi mào gà [4]. Các dẫn xuất của podophyllotoxin là etoposide (VP-16) và teniposide (VM-26) đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt để điều trị ung thư, nhưng vẫn còn nhiều tác dụng phụ như độc tính toàn thân, sinh khả dụng thấp và kháng thuốc [5]. Việc sử dụng dẫn xuất etoposide không chỉ bị giới hạn về liều lượng, gây suy tủy xương mà còn dẫn tới bệnh bạch cầu cấp tính [6]. Ngoài ra, podophyllotoxin và etoposide rất khó để tổng hợp trong phòng thí nghiệm, trong khi nguồn cung tự nhiên cũng rất hạn chế [6, 7].

Một số nghiên cứu cho thấy các dẫn xuất của podophyllotoxin đặc biệt là các hợp chất lai có hoạt tính chống ung thư tăng đáng kể so với podophyllotoxin: lai podophyllotoxin với polyethylene glycol giúp cải thiện độ tan của podophyllotoxin trong nước, podophyllotoxin kết hợp với các amino acid hoặc

peptide làm tăng tính thấm qua màng tế bào của hợp chất,...[5]. Lai podophyllotoxin với một số tác nhân kháng ung thư khác làm tăng hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư so với chất ban đầu, tăng tính chọn lọc của chất với một số loại ung thư và giải quyết tình trạng kháng thuốc. Ví dụ như podophyllotoxin kết hợp với norcantharidin, hoặc indirubin tạo thành các chất lai có nhiều đích tác dụng trong tiêu diệt tế bào ung thư [5].

Bởi vậy, chúng tôi đề xuất đề tài: “Nghiên cứu tổng hợp và đánh giá khả năng gây độc tế bào ung thư của một số dẫn xuất podophyllotoxin“ với mục tiêu tổng hợp một số dẫn xuất podophyllotoxin có hoạt tính gây độc tế bào ung thư.

### **Mục tiêu của đề tài**

- Tổng hợp được một số dẫn xuất podophyllotoxin theo phương pháp mới.
- Xác định được cấu trúc của các dẫn xuất tổng hợp được.
- Đánh giá được khả năng gây độc trên một số dòng tế bào ung thư của các dẫn xuất tổng hợp được.

### **Nội dung nghiên cứu**

- Nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất podophyllotoxin.
- Nghiên cứu cấu trúc của các dẫn xuất tổng hợp được.
- Nghiên cứu đánh giá khả năng gây độc tế bào ung thư của các dẫn xuất tổng hợp được.

### **Phương pháp nghiên cứu**

- Phương pháp tổng hợp đa thành phần có sử dụng vi sóng.
- Phương pháp sắc ký (sắc ký lớp mỏng, sắc ký cột).
- Phương pháp xác định cấu trúc các dẫn xuất: Đo Nhiệt độ nóng chảy, quang phổ hồng ngoại (IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT) và khối phổ (ESI-MS hoặc HR-ESI-MS).
- Phương pháp thử hoạt tính gây độc tế bào MTT.

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

### 1.1. Tổng quan về bệnh ung thư

Cơ thể chúng ta được tạo nên từ hàng tỷ tế bào trải qua các giai đoạn trưởng thành, phân chia và sau đó chết đi. Ung thư xảy ra khi tế bào không đi theo quy luật trên mà tiếp tục phân chia tạo ra tế bào mới, phát triển vượt tầm kiểm soát của cơ thể và lấn át tế bào thường, khiến cơ thể không thể vận hành bình thường. Nguyên nhân gây ra ung thư có thể là do gene di truyền, tác động của môi trường (tia cực tím, bức xạ ion hóa, ô nhiễm môi trường), lối sống (chế độ ăn uống, sinh hoạt), nhiễm trùng hoặc do tuổi tác,...

Hầu hết các bệnh ung thư rơi vào một trong ba nhóm chính sau: ung thư biểu mô, ung thư mô liên kết và ung thư bạch cầu (ung thư lympho). Ung thư biểu mô bao gồm khoảng 90% các bệnh ung thư ở người, có đặc điểm là các khối u ác tính gặp ở các tế bào biểu mô. Ung thư mô liên kết thường hiếm gặp hơn, là các khối u rắn xuất hiện tại các mô liên kết như cơ, xương, khớp sụn và mô sợi. Ung thư bạch cầu (chiếm khoảng 8% các khối u ác tính ở người) phát sinh từ các tế bào tạo máu và tế bào của hệ miễn dịch [8].

Hiện nay, ung thư là bệnh có tỉ lệ tử vong đứng thứ 2 trên thế giới (khoảng 10 triệu người chết vì ung thư mỗi năm) với 70% trong số đó ở các nước có thu nhập thấp và thu nhập trung bình. Theo số liệu mới nhất do WHO cung cấp, ước tính có khoảng 18.1 triệu ca mắc ung thư trong năm 2020, trong đó 9.3 triệu ca ở nam giới và 8.8 triệu ca ở nữ giới. Các bệnh ung thư chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt là ung thư vú (12.5%), ung thư phổi (12.2%), ung thư đại tràng (10.7%), ung thư tuyến tiền liệt (7.8%), ung thư dạ dày (6.0%) và ung thư gan (5.0%). Tại Việt Nam, bệnh ung thư đang có xu hướng gia tăng, với khoảng 182.563 số ca mắc mới (xếp thứ 91/185 quốc gia) và 122.690 ca tử vong do ung thư (xếp thứ 50/185 quốc gia) được ghi nhận trong năm 2020 theo GLOBOCAN. Trong số này, ung thư gan (tỉ lệ tử vong 22.1%; tỉ lệ mắc bệnh: 15.4%), ung thư phổi (18.0% và 14.4%), ung thư dạ dày (13.1% và 10.6%), ung thư vú (5.3% và 9.2%) và ung thư đại tràng (7.1% và 8.9%) là các bệnh ung thư thường gặp nhất [9]. Đặc biệt, theo ghi nhận của bệnh viện K (Vietnam National Cancer Hospital), bệnh ung thư đang ngày càng có xu hướng trẻ hóa, ở nhóm bệnh nhân này bệnh có xu hướng tiến triển nhanh và không được phát hiện sớm, gây ảnh hưởng lớn đến thành công của quá trình điều trị.

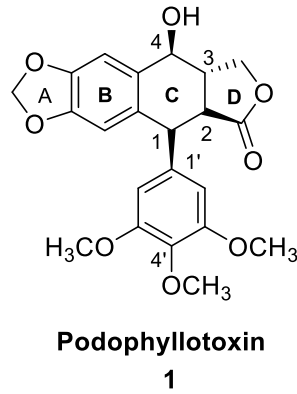
Việc điều trị ung thư phụ thuộc vào loại ung thư, vị trí ung thư, kích thước khối u, sự di căn của khối u và tình hình sức khỏe chung của người bệnh. Các phương pháp chung để điều trị ung thư bao gồm: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, liệu pháp hormone, liệu pháp miễn dịch và liệu pháp gene.

Cho đến nay, hơn 400 loại thuốc đã được sử dụng trong lâm sàng để điều trị ung thư, chúng được phân thành các loại: các tác nhân alkyl hóa (cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, ifosfamide,...), các nitrosourea (carmustine, lomustine, streptozocin), chất chống chuyển hóa (azacitidine, 5-fluorouracil, clofarabine, cytarabine, floxuridine,...), kháng sinh chống khối u (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin,...), chất ức chế topoisomerase (irinotecan, etoposide, teniposide, mitoxantrone,...), chất chống phân bào (docetaxel, paclitaxel, vinblastine, ...),... Tuy nhiên, tình trạng kháng đa thuốc trong điều trị ung thư ngày càng trở nên nghiêm trọng, đòi hỏi con người phải liên tục tìm kiếm những loại thuốc điều trị ung thư mới [1-3].

## 1.2. Tổng quan về lớp chất podophyllotoxin

### 1.2.1. Tổng quan về lớp chất podophyllotoxin và một số dẫn xuất của nó

Podophyllotoxin là một aryltetralin lignan phân lập từ họ Podophyllum, trong số đó hai nguồn phổ biến nhất là thân rễ của loài *Podophyllum peltatum* (cây Mayapple Mỹ) và *Sinopodophyllum hexandrum* Royle (họ Barberry) [10]. Dịch chiết chứa podophyllotoxin đã được sử dụng như thuốc nhuận tràng, ngoài ra còn dùng để điều trị các bệnh như lậu, giang mai, sùi mào gà, lao, vẩy nến, phù nề và rối loạn kinh nguyệt,...[7]. Hợp chất này được phân lập lần đầu tiên vào năm 1880 bởi Podwysstzki [11] và đã được mô tả trước đó vào năm 1753 bởi Linnaeus [12]. Hoạt tính sinh học của podophyllotoxin vô cùng đa dạng, từ gây độc ty thể, gây độc thần kinh, tiêu diệt côn trùng, kháng khuẩn, chống viêm, ức chế miễn dịch đến chống oxy hóa, chống co rút cơ, giảm mỡ máu, giảm đau [13].

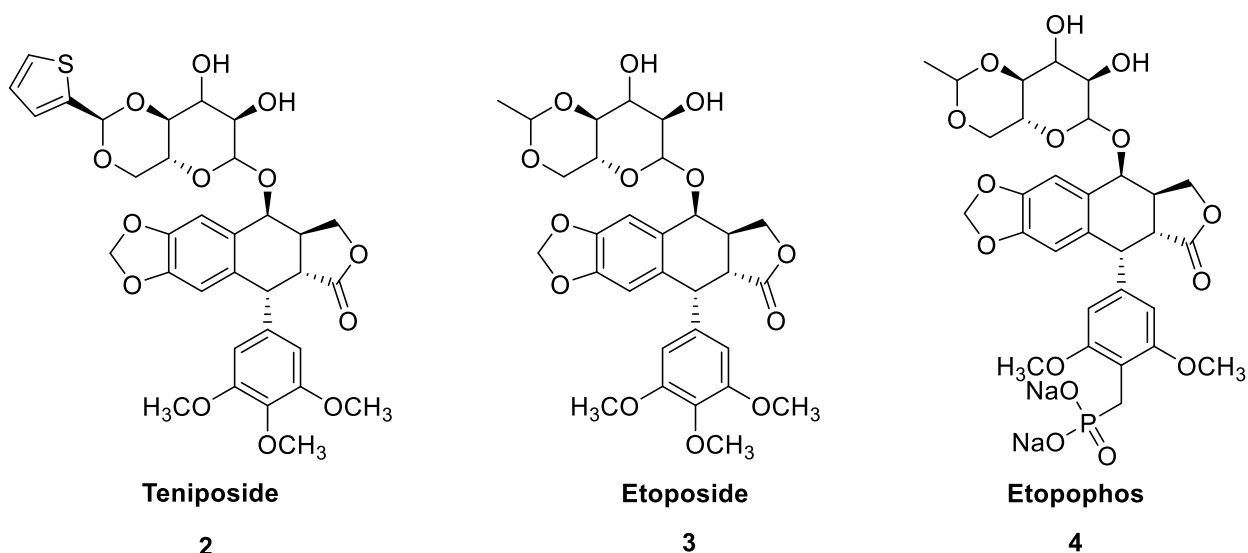


Hình 1.1: Cấu trúc của podophyllotoxin

Đặc biệt, podophyllotoxin thể hiện hoạt tính kháng ung thư rõ rệt qua cơ chế ức chế sự trùng hợp của tubulin (một protein cần thiết trong quá trình phân bào) dẫn tới sự bất giữ chu kỳ tế bào và ngăn chặn quá trình hình thành vi ống của thoi phân bào [4, 5, 7]. Tuy nhiên, việc áp dụng podophyllotoxin trong lâm sàng gặp thất bại hoàn toàn do các tác dụng phụ của nó như gây độc cho hệ tiêu hóa, gây độc thần kinh, rụng tóc và gây ức chế tế bào tủy xương,... Bởi vậy, các dẫn xuất và các chất tương tự podophyllotoxin ít độc tính hơn đang được tích cực tìm kiếm. Podophyllotoxin trở thành cấu trúc cơ sở để tìm kiếm các loại thuốc điều trị ung thư mới [7].

Cấu trúc của podophyllotoxin được làm rõ vào những năm 1930. Kể từ đó, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm biến đổi cấu trúc của chất này, cho kết quả là các thuốc chống ung thư như etoposide (VP-16), teniposide (VM-26) và etopophos đã được FDA cấp phép sử dụng [5]. Khác với podophyllotoxin, các dẫn xuất này hoạt động dựa trên cơ chế tương tác với DNA và quá trình phân chia của chúng để thực hiện chức năng ức chế quá trình phân bào, ví dụ như etoposide ức chế enzym DNA topoisomerase II và bất giữ chu kỳ tế bào ở pha S [4]. Tuy nhiên, việc sử dụng các thuốc này vẫn bị hạn chế bởi những tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm gây độc với tế bào tủy xương, rụng tóc, gây độc cho đường tiêu hóa, kháng thuốc và bệnh ung thư thứ phát [14].





Hình 1.2: Các dẫn xuất của podophyllotoxin bao gồm teniposide, etoposide và etopophos

Không chỉ vậy, việc nghiên cứu quan hệ cấu trúc-hoạt tính của podophyllotoxin bị giới hạn trong các sản phẩm tự nhiên phân lập được thay vì qua các phản ứng hóa học. Cấu trúc của podophyllotoxin với bốn carbon bất đối trong vòng C và ba nhóm methoxy trong vòng E gây không ít khó khăn trong quá trình tổng hợp các dẫn xuất mới [6, 15]. Vấn đề đặt ra là phải tìm được các hợp chất tương tự podophyllotoxin có thể được tổng hợp qua một quy trình tổng hợp ngắn, dễ dàng từ các chất đầu đơn giản và đây là lúc các aza-podophyllotoxin được chú ý tới. Trong nhiều năm, các phương pháp tổng hợp aza-podophyllotoxin đã được nghiên cứu phát triển, đặc biệt là phương pháp sử dụng phản ứng đa thành phần có sự trợ giúp của sóng siêu âm hoặc vi sóng [6, 16-22].

## 1.2.2. Tổng quan về lớp chất 4-aza-podophyllotoxin

### 1.2.2.1. Giới thiệu chung về lớp chất 4-aza-podophyllotoxin

4-Aza-podophyllotoxin là các dẫn xuất của podophyllotoxin với nguyên tố cacbon tại vị trí C-4 được thay bằng nguyên tố nitơ. Cấu trúc này cho phép các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin có thể dễ dàng được tổng hợp hơn so với podophyllotoxin và các dẫn xuất như teniposide, etoposide hay etopophos. Quan trọng hơn, 4-aza-podophyllotoxin cũng thể hiện hoạt tính kháng ung thư mạnh với nhiều đích tác dụng thông qua cơ chế kích hoạt apoptosis, ức chế DNA

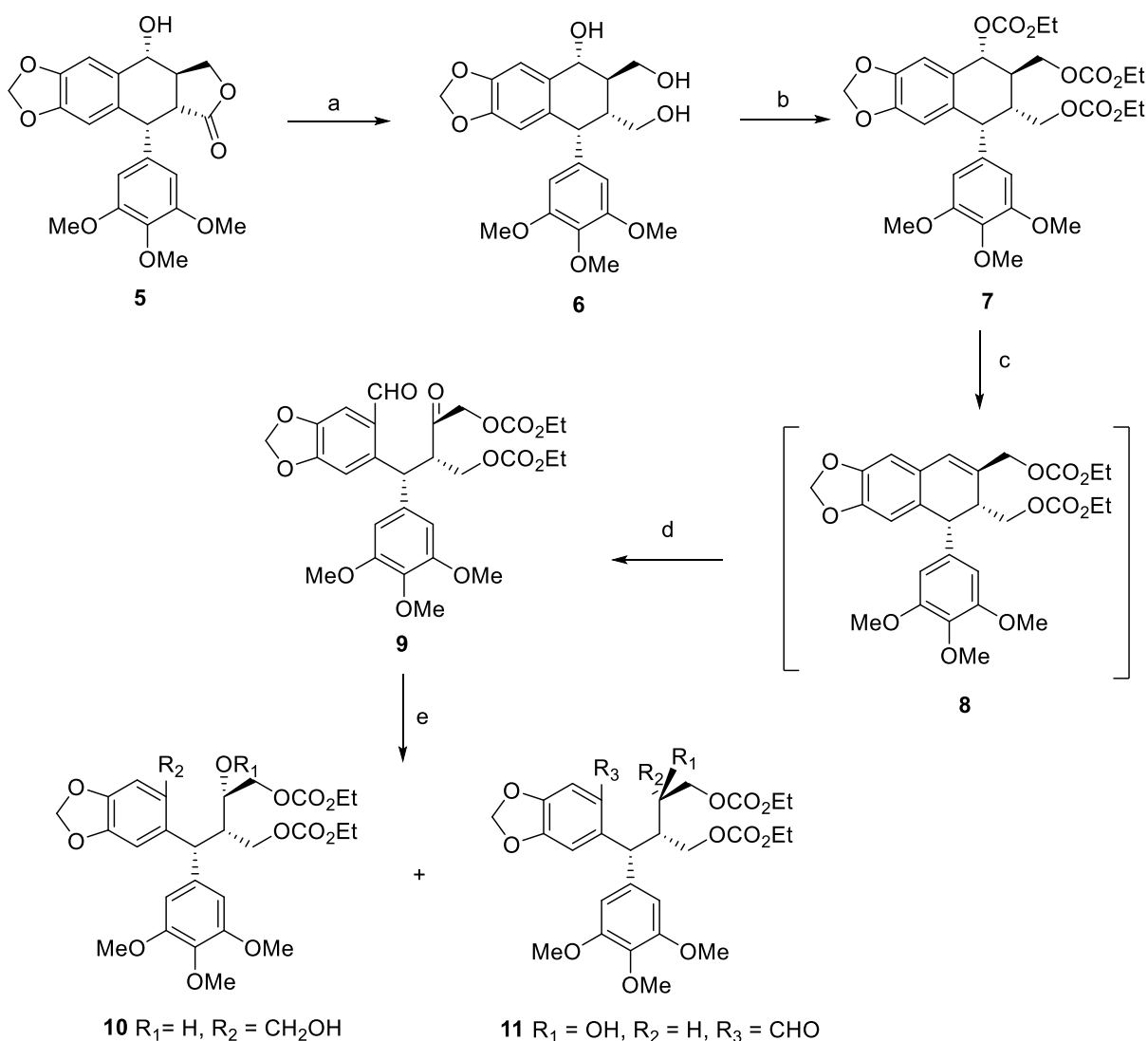
topoisomerase, bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha G2/M, ức chế sự hình thành vi ống [6, 22, 23].

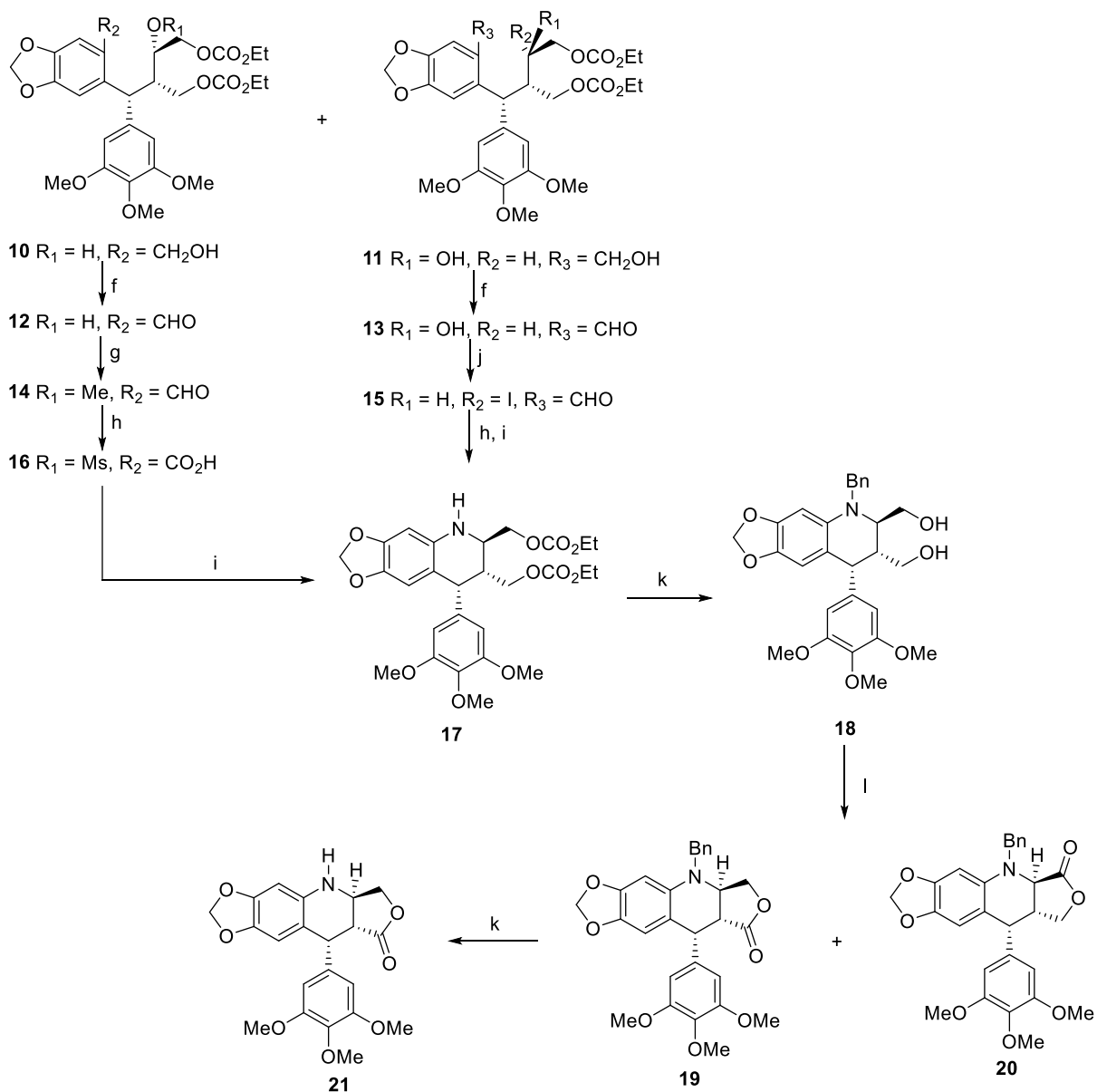
### 1.2.2.2. Tình hình nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất 4-azapodophyllotoxin

#### a) Các nghiên cứu tổng hợp truyền thống

Theo tài liệu, dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin đầu tiên được bán tổng hợp từ podophyllotoxin được công bố vào năm 1999 bởi nhóm nghiên cứu của Koichi Takeya qua quy trình gồm 12 bước qua các phản ứng phân tách vòng C, chuyển vị Curtius và alkyl hóa nguyên tử nitơ nội phân tử (Sơ đồ 1.1) [20].

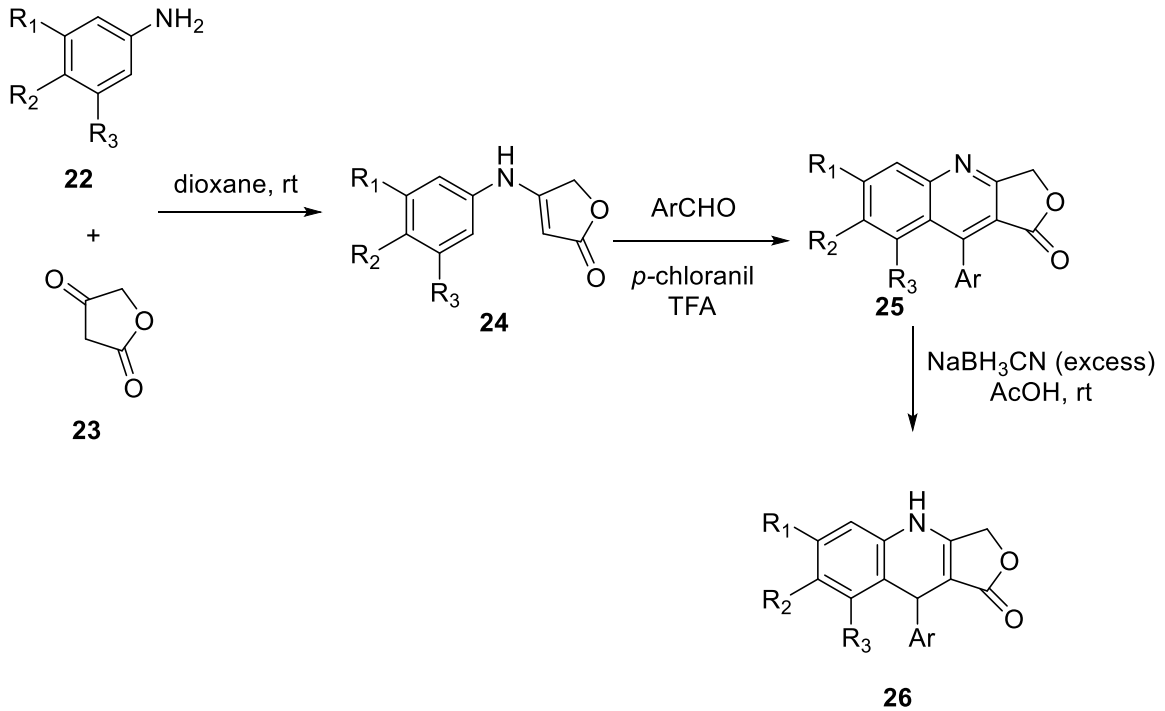
Thử nghiệm *in vitro* trên dòng tế bào ung thư bạch cầu P388 cho thấy khả năng gây độc tế bào của dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin là tương đương với podophyllotoxin với giá trị  $IC_{50} = 0.0050 \mu\text{g/mL}$ .





Điều kiện phản ứng: (a)  $LiAlH_4$ , THF, nhiệt độ phòng; (b)  $ClCO_2Et$ , pyridine,  $-20\text{ }^\circ C$ ; (c) 1-methylnaphthalene,  $170\text{ }^\circ C$ ; (d) 1.  $O_3$ , MeOH- $CHCl_3$ ,  $-78\text{ }^\circ C$ , 2.  $Me_2S$ ; (e)  $BH_3$ , THF, nhiệt độ phòng; (f)  $MnO_2$ ,  $CH_3CN$ , nhiệt độ phòng; (g)  $MsCl$ ,  $Et_3N$ ,  $CHCl_3$ , nhiệt độ phòng; (h)  $NaClO_2$ , 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH, dung dịch đệm pH = 4; (i) DPPA,  $Et_3N$ , dioxane, nhiệt độ phòng- $120\text{ }^\circ C$ ; (j)  $PPh_3$ ,  $I_2$ , imidazole, PhMe,  $90\text{ }^\circ C$ ; (k) BnBr,  $K_2CO_3$ , MeOH- $H_2O$ ,  $65\text{ }^\circ C$ ; (l) 4-methylmorpholine N-oxide,  $n-Pr_4NRuO_4$ , MS 4A,  $CH_2Cl_2$ , nhiệt độ phòng; (m)  $H_2$ , Pd/C, AcOH-EtOH.

Năm 2000, nhóm nghiên cứu tiếp tục công bố phản ứng tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin từ phản ứng khử hóa qua các chất trung gian quinoline được công bố trước đó (Sơ đồ 1.2) [24, 25].



Sơ đồ 1.2: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin qua các chất trung gian quinoline

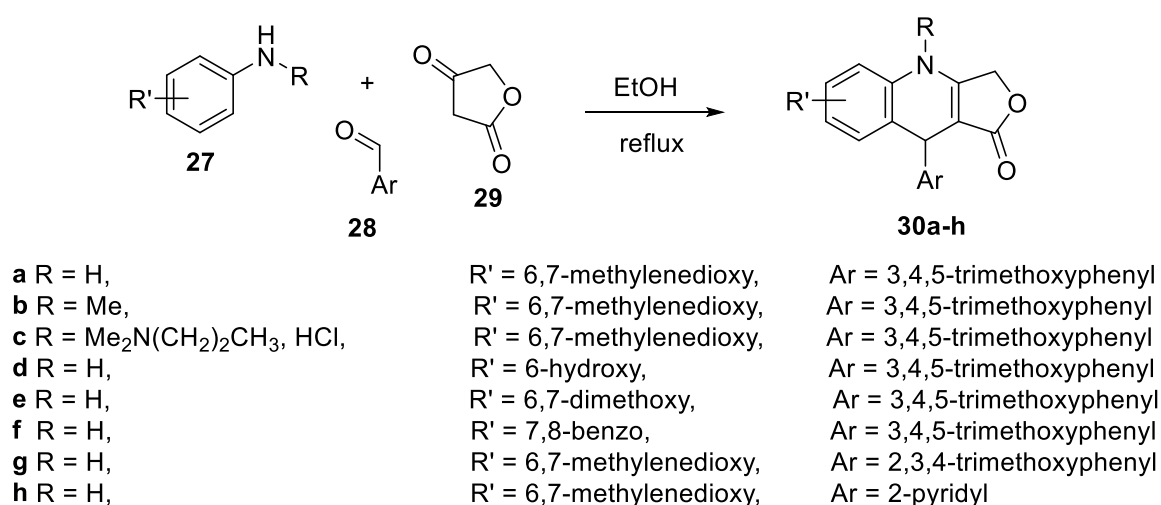
Một số dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin tổng hợp được theo phương pháp trên thể hiện hoạt tính kháng dòng tế bào ung thư bạch cầu P-388 với giá trị IC<sub>50</sub> tương đương hoặc thấp hơn podophyllotoxin (0.0017÷0.0053 µg/mL).

#### b) Các nghiên cứu tổng hợp sử dụng phản ứng đa thành phần

Theo A. Dömling và I. Ugi, phản ứng đa thành phần được định nghĩa là các quá trình gồm hai hay nhiều phản ứng tạo liên kết trong đó phản ứng biến đổi sau xảy ra được là nhờ các nhóm chức hình thành từ phản ứng trước đó [26, 27].

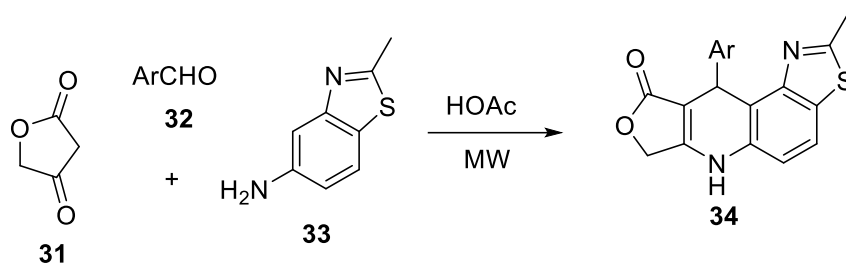
Các phản ứng đa thành phần cung cấp một phương pháp hiệu quả cho tổng hợp hữu cơ hiện đại, với những ưu điểm của một phản ứng tổng hợp lý tưởng như cho hiệu suất cao, quy trình thực hiện đơn giản, nhanh chóng và tiết kiệm năng lượng, thân thiện với môi trường cũng như cho phép tổng hợp một số lượng khổng lồ các hợp chất hữu cơ đa dạng, phức tạp,...[28]. Do vậy, các phản ứng đa thành phần nhận được sự quan tâm rất lớn trong lĩnh vực y sinh và công nghiệp [28]. Phản ứng đa thành phần được áp dụng trong nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin kể từ năm 2002 trong nghiên cứu của Christophe Tratat và cộng sự [29].

Nhóm nghiên cứu của Christophe Tratat công bố phản ứng tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxin đầu tiên sử dụng phản ứng đa thành phần với các dẫn xuất của aryl amin, aldehyde và tetronic acid (Sơ đồ 1.3) [29]. Quy trình phản ứng là sự phát triển của phản ứng được nhóm nghiên cứu của Koichi Takeya công bố năm 2000 (Sơ đồ 1.2). Phản ứng có nhiều ưu điểm như điều kiện phản ứng êm dịu, phản ứng “một nồi” với hiệu suất cao và cơ chất phản ứng đa dạng. Đặc biệt, so với phản ứng đi từ trung gian quinoline trước đây, phản ứng này cho phép tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxin với các nhóm thế alkyl khác nhau ở vị trí nitơ.

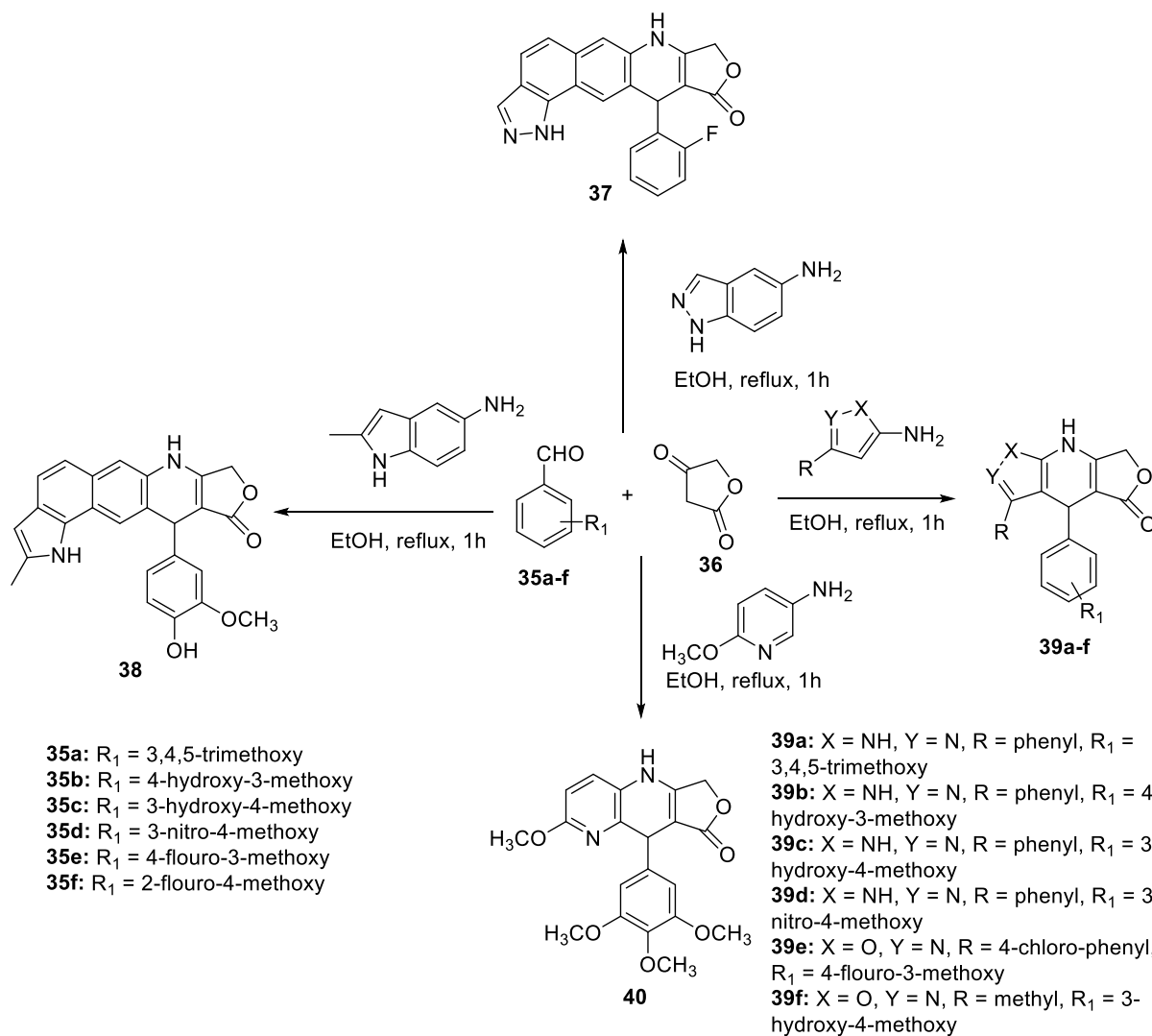


Sơ đồ 1.3: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxin từ phản ứng đa thành phần đầu tiên.

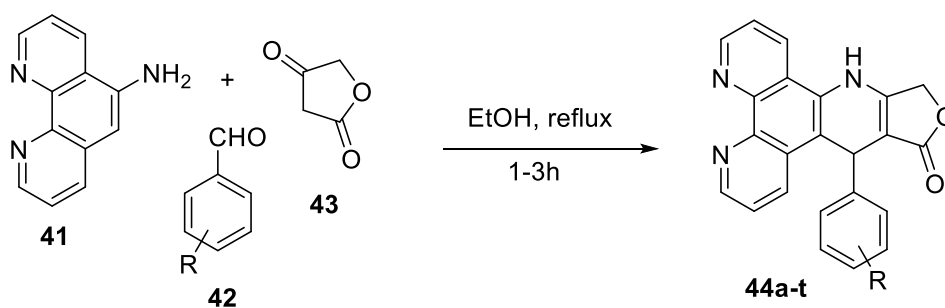
Quy trình phản ứng này đặt nền tảng cho hàng loạt các công trình nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxin với các nhóm thế và điều kiện phản ứng khác nhau, chẳng hạn như nghiên cứu của nhóm Feng Shi tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa dị vòng thiazole sử dụng sự hỗ trợ của vi sóng (Sơ đồ 1.4) [18], nghiên cứu của nhóm Rudraraju Ramesh Raju tổng hợp các dẫn xuất này chứa dị vòng nitơ như pyrazole, indole, indazole, isoxazole (Sơ đồ 1.5) [22] hay nghiên cứu của nhóm Ahmed Kamal trong tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-2,3-dihydropyridophenanthroline (Sơ đồ 1.6) [19].



Sơ đồ 1.4: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa dị vòng thiazole



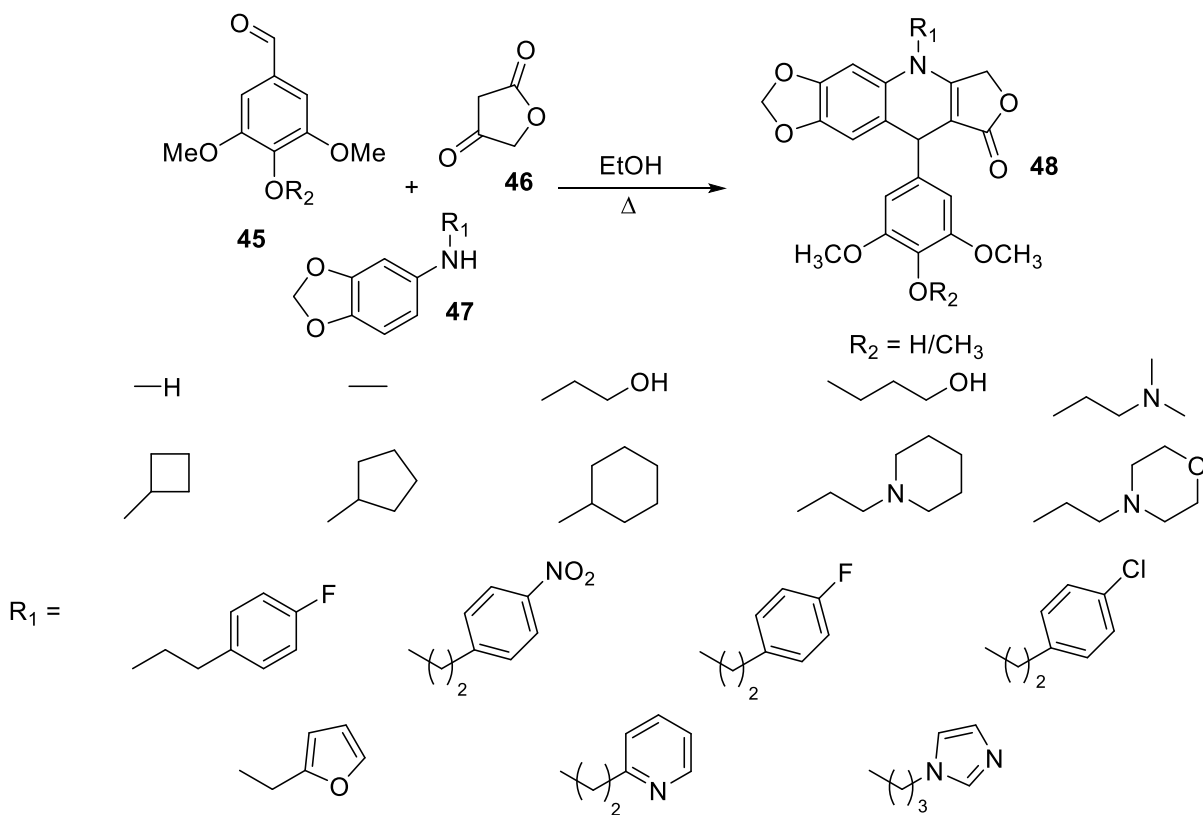
Sơ đồ 1.5: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa dị vòng nito



<b>44a</b> R = 4-flouro	<b>44b</b> R = 3-chloro	<b>44c</b> R = 4-methoxy
<b>44d</b> R = 4-triflouromethyl	<b>44e</b> R = 3,4-dimethoxy	<b>44f</b> R = 2,5-dimethoxy
<b>44g</b> R = 3-flouro-4-methoxy	<b>44h</b> R = 2-flouro-5-methoxy	<b>44i</b> R = 3,4-diflouro
<b>44j</b> R = 3-chloro-4-hydroxy	<b>44k</b> R = 3-bromo-4-hydroxy	<b>44l</b> R = 2-hydroxy-5-chloro
<b>44m</b> R = 2-hydroxy-5-bromo	<b>44n</b> R = 2-hydroxy-5-methyl	<b>44o</b> R = 2-hydroxy-3-methyl
<b>44p</b> R = 2-hydroxy-4-methoxy	<b>44q</b> R = 2,3,4-trimethoxy	<b>44r</b> R = 3,4,5-trimethoxy
<b>44s</b> R = 3,4,5-triflouro	<b>44t</b> R = 3,5-dimethoxy-4-hydroxy	

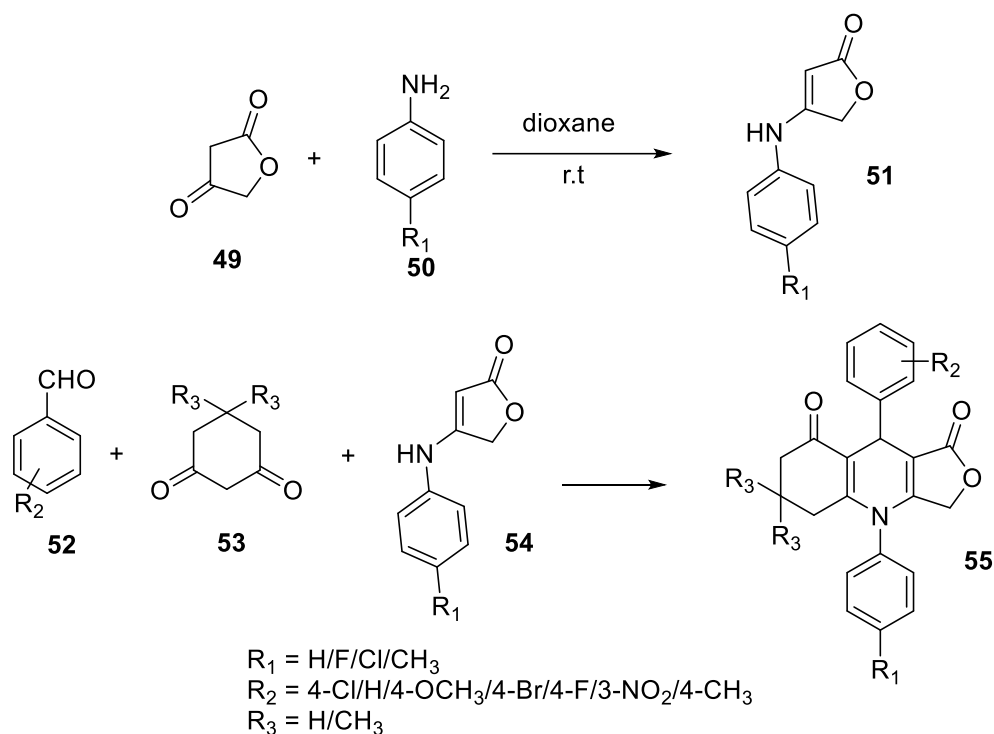
Sơ đồ 1.6: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-2,3-dihydropyridophenanthroline

Năm 2016, nhóm nghiên cứu của George R. Pettit công bố một loạt các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin với đa dạng kiểu nhóm thế R tại vị trí N cũng dựa trên phản ứng này (Sơ đồ 1.7) [16].



Sơ đồ 1.7: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin thay đổi nhóm thế ở vị trí N.

Vòng B của các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin có thể được thay đổi thành một vòng chứa nhóm ketone liên hợp theo sơ đồ phản ứng dưới đây (Sơ đồ 1.8). Nghiên cứu được thực hiện bởi nhóm của Ramin Ghahremanzadeh trong điều kiện chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium triflate với xúc tác Al (30 mol% ở 90 °C, thời gian phản ứng là 30 phút) thu được hiệu suất phản ứng tốt với tất cả các dẫn xuất (88-95%) [17].

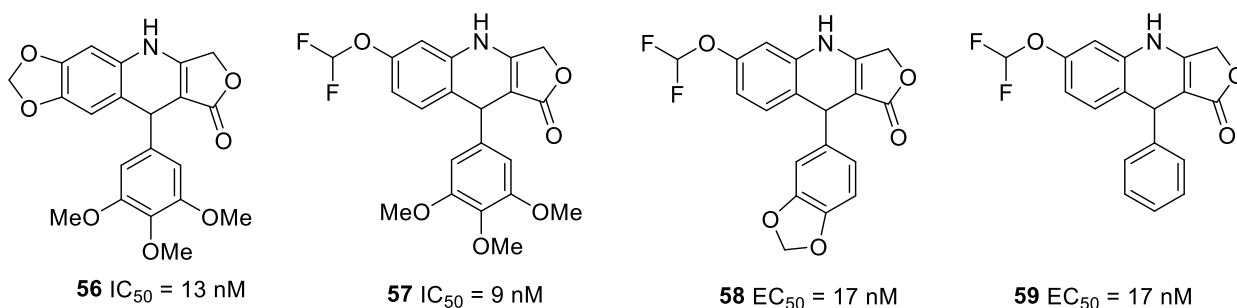


Sơ đồ 1.8: Tổng hợp các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa vòng ketone liên hợp

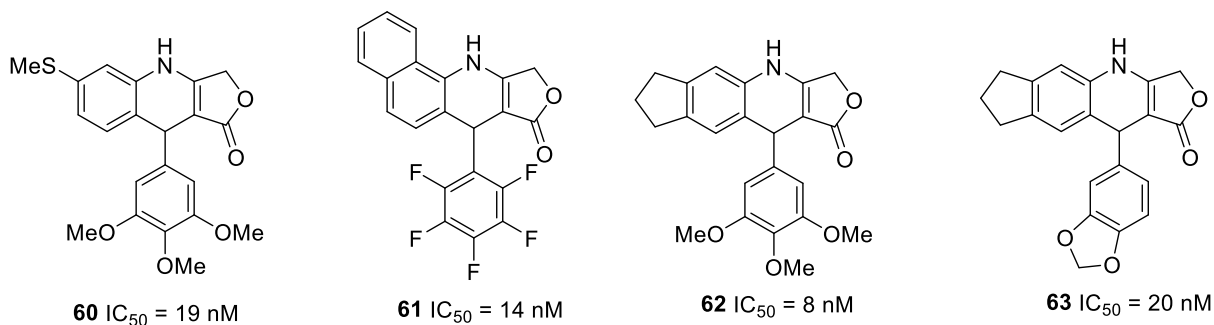
### 1.2.2.3. Hoạt tính chống ung thư của các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin

Không chỉ được tổng hợp dễ dàng từ phản ứng đa thành phần, các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin còn thể hiện hoạt tính kháng ung thư tiềm năng cả ở thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

Năm 2015, Stéphane P. Roche và cộng sự công bố kết quả thử nghiệm *in vitro* của một số dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin. Trong số này, 8 dẫn xuất (Hình 1.3) thể hiện hoạt tính trên dòng tế bào ung thư bạch cầu THP-1 hơn hẳn etoposide ( $EC_{50} = 540 \text{ nM}$ ) [23].

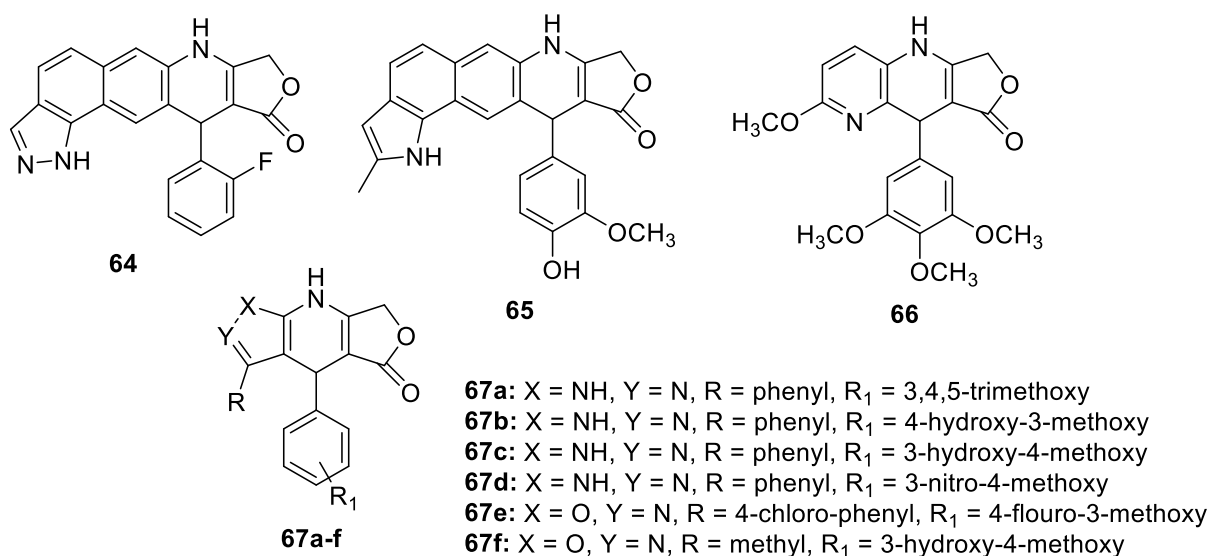






Hình 1.3: 8 dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin và hoạt tính của chúng trên dòng tế bào THP-1

Nhóm nghiên cứu của Rudraraju Ramesh Raju công bố hoạt tính của 9 dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa dị vòng nito (Hình 1.4) trên 8 dòng tế bào ung thư Zr-75-1, MCF7, KB, Gurav, DWD, Colo-205, A-549, Hop62. Kết quả thử hoạt tính cho thấy dẫn xuất **62a** và **62b** có tiềm năng ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư vượt trội so với etoposide (Bảng 1.1) [22].



Hình 1.4: Một số dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin chứa dị vòng nito

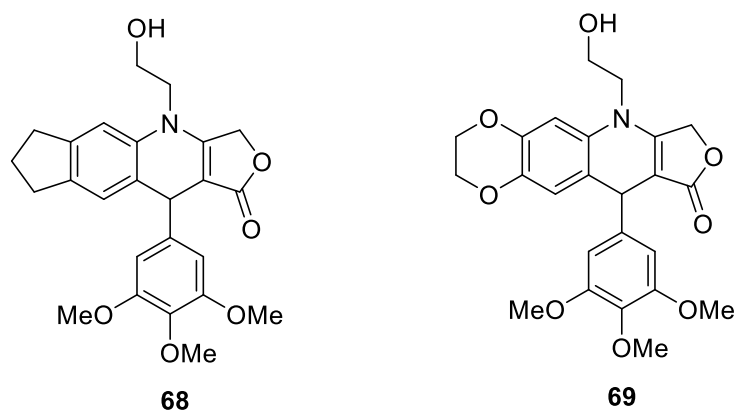
Bảng 1.1: Hoạt tính *in vitro* của 9 dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin (Hình 1.4) trên 8 dòng tế bào ung thư

Hợp chất	Zr-75-1	MCF7	KB	Gurav	DWD	Colo-205	A-549	Hop62
<b>64</b>	2.39	NA	2.93	NA	2.12	NA	2.78	2.95

<b>65</b>	2.26	2.71	NA	2.07	NA	2.90	2.67	NA
<b>66</b>	2.15	2.78	NA	NA	2.54	2.87	NA	NA
<b>67a</b>	0.17	0.13	0.19	0.15	0.14	0.11	0.12	2.01
<b>67b</b>	2.98	0.18	0.18	0.14	0.11	0.12	0.19	NA
<b>67c</b>	2.91	2.76	NA	2.09	2.30	NA	2.43	2.98
<b>67d</b>	NA	2.20	NA	NA	2.36	0.19	2.56	NA
<b>67e</b>	2.47	2.27	NA	2.28	2.45	2.37	2.64	NA
<b>67f</b>	2.31	2.43	2.22	NA	NA	NA	2.36	2.38
<b>Etoposide</b>	0.20	2.11	0.31	0.51	0.62	0.13	3.08	0.80

NA: Không có hoạt tính (Not active).

Năm 2014, Ajay Kumar và cộng sự công bố kết quả nghiên cứu mở rộng về hoạt tính chống ung thư của 2 dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin (Hình 1.5). Kết quả thu được cho thấy các dẫn xuất này kích hoạt quá trình tự tiêu hủy (apoptosis) của tế bào ung thư Colo-205: Chất **68** (Hình 1.5) cho thấy sự di chuyển của phosphatidylserine đến màng tế bào, phân mảnh DNA và bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha S. Chất **69** (Hình 1.5) cũng được ghi nhận gây ra sự di chuyển của phosphatidylserine đến màng tế bào, phân mảnh DNA và bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha S cũng như sự thâm thấu ở màng ty thể và sự kích hoạt các enzym caspase 3, 8 và 9 [30].



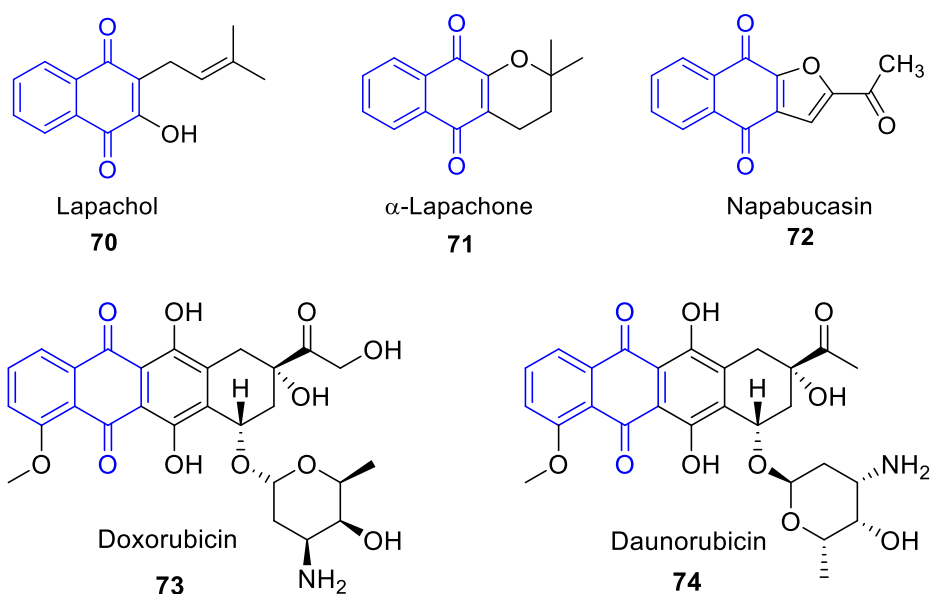
Hình 1.5: Các dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin trong thử nghiệm hoạt tính chống ung thư của Ajay Kumar và cộng sự

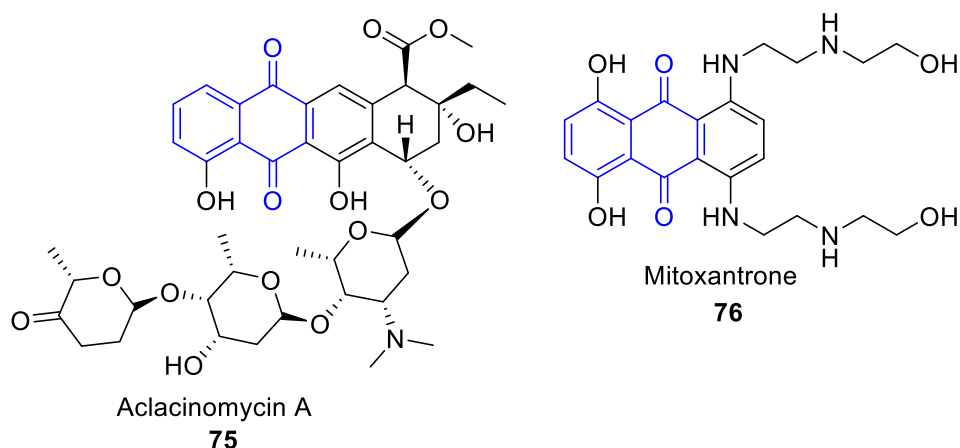
Hợp chất **68** (Hình 1.5) thể hiện cơ chế hoạt động qua việc gây ảnh hưởng đến quá trình phosphoryl hóa oxy hóa và giảm đường phân ở tế bào ung thư vú trong khi không ảnh hưởng đến các quá trình này ở tế bào thường. Thử nghiệm *in vivo* trên mô hình chuột 4T1 cũng cho thấy bằng chứng về khả năng ức chế sự phát triển và di căn của khối u [31].

### 1.3. Tổng quan về lớp chất 1,4-naphthoquinone

#### 1.3.1. Giới thiệu chung về lớp chất 1,4-naphthoquinone

Các dẫn xuất 1,4-naphthoquinone được tìm thấy ở nhiều họ thực vật đồng thời cũng có mặt cả ở động vật, nấm và vi khuẩn, với hoạt tính sinh học vô cùng đa dạng như chống oxy hóa, bảo vệ tế bào thần kinh, bảo vệ gan và tim mạch, làm lành vết thương, chống thiếu máu cục bộ, kháng viêm, kháng vi sinh vật, kháng ký sinh trùng, kháng nấm, kích thích quá trình apoptosis và tiêu diệt tế bào ung thư [32, 33]. Đồng thời, khung 1,4-naphthoquinone đóng vai trò quan trọng trong tổng hợp các hoạt chất có hoạt tính sinh học tiềm năng, mà nổi bật nhất là các tác nhân kháng khuẩn [34-37] và kháng ung thư [34, 38-40]. Trong số này, lapachol, lapachone, napabucasin đã được thử nghiệm lâm sàng ở pha II đối với một số bệnh ung thư [32], còn doxorubicin, daunorubicin, aclacinomycin A, mitoxantrone là các thuốc điều trị ung thư chứa khung 1,4-naphthoquinone trong phân tử (Hình 1.6) [34].



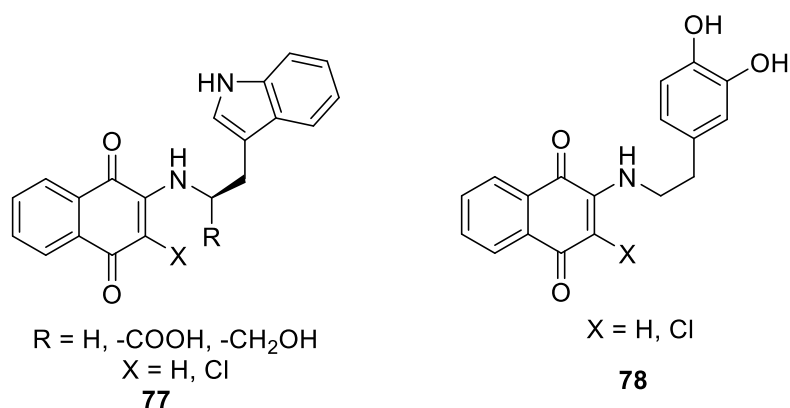


Hình 1.6: Một số dẫn xuất naphthoquinone có hoạt tính chống ung thư

### 1.3.2. Tình hình nghiên cứu các hợp chất lai 1,4-naphthoquinone

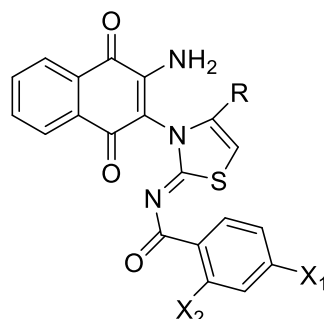
Trong số các dẫn xuất của 1,4-naphthoquinone, các hợp chất lai chiếm một vị trí quan trọng với số lượng công bố khoa học dồi dào, đa dạng [34, 37, 40-57]. Phần lớn các hợp chất lai naphthoquinone được công bố được tổng hợp với quy trình đơn giản, cho hiệu suất cao và thể hiện hoạt tính sinh học đa dạng từ kháng lao [47], kháng khuẩn [34, 47], bảo vệ tế bào thần kinh [41-43, 45], gây độc tế bào [44, 48, 50-52],...

Nhóm nghiên cứu của Daniel Segal công bố một loạt các hợp chất lai naphthoquinone với các cấu trúc mang hoạt tính sinh học tiêu biểu như tryptamine, dopamine, tryptophan có tác dụng chống sự hình thành các sợi amyloid gây nên bệnh Alzheimer, đái tháo đường tuýp 2, Parkinson và nhiều bệnh khác. Cấu trúc của các hợp chất lai được dẫn ra như dưới đây (Hình 1.7) [41-43, 45].



Hình 1.7: Cấu trúc chung của các hợp chất lai naphthoquinone-tryptophan và naphthoquinone-dopamine

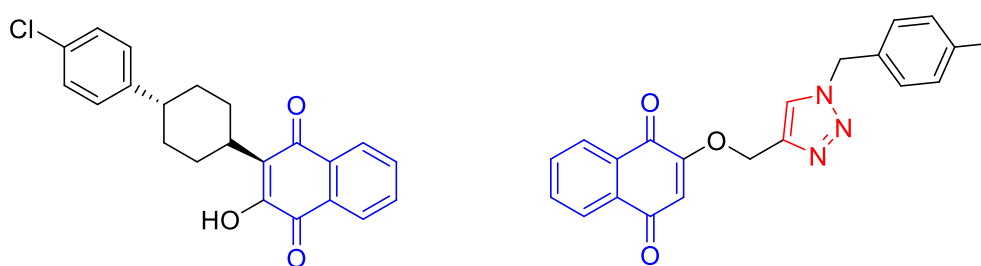
Năm 2019, Zeynel Seferoglu và cộng sự đã công bố một số hợp chất lai 1,4-naphthoquinone 2-iminothiazole với hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm. Trong đó, hợp chất **79** và **80** (Hình 1.8) thể hiện hoạt tính đáng chú ý với dòng *M. tuberculosis* H37Rv [47].



<b>79</b> R = 4-CNPh	X <sub>1</sub> = X <sub>2</sub> = Cl	IC <sub>50</sub> = 3.90 µg/mL
<b>80</b> R = Coumarin-3-yl	X <sub>1</sub> = C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> X <sub>2</sub> = H	IC <sub>50</sub> = 1.96 µg/mL

Hình 1.8: Các hợp chất lai 1,4-naphthoquinone 2-iminothiazole thể hiện hoạt tính với dòng *M. tuberculosis* H37Rv

Năm 2021, David D.N'Da và cộng sự đã tổng hợp thành công các hợp chất lai naphthoquinone-triazol trong đó có hợp chất lai số **81** có hoạt tính kháng chủng khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (*Mtb* H37Rv) gấp 2 lần và hoạt tính kháng chủng ký sinh trùng thể promastigote *L. donovani* 9515 (*L. don* 9515) gấp 6 lần và chủng *L. major* IR-173 (*L. m* IR-173) gấp 12 lần so với thuốc điều trị lâm sàng atovaquone (Hình 1.9) [49].



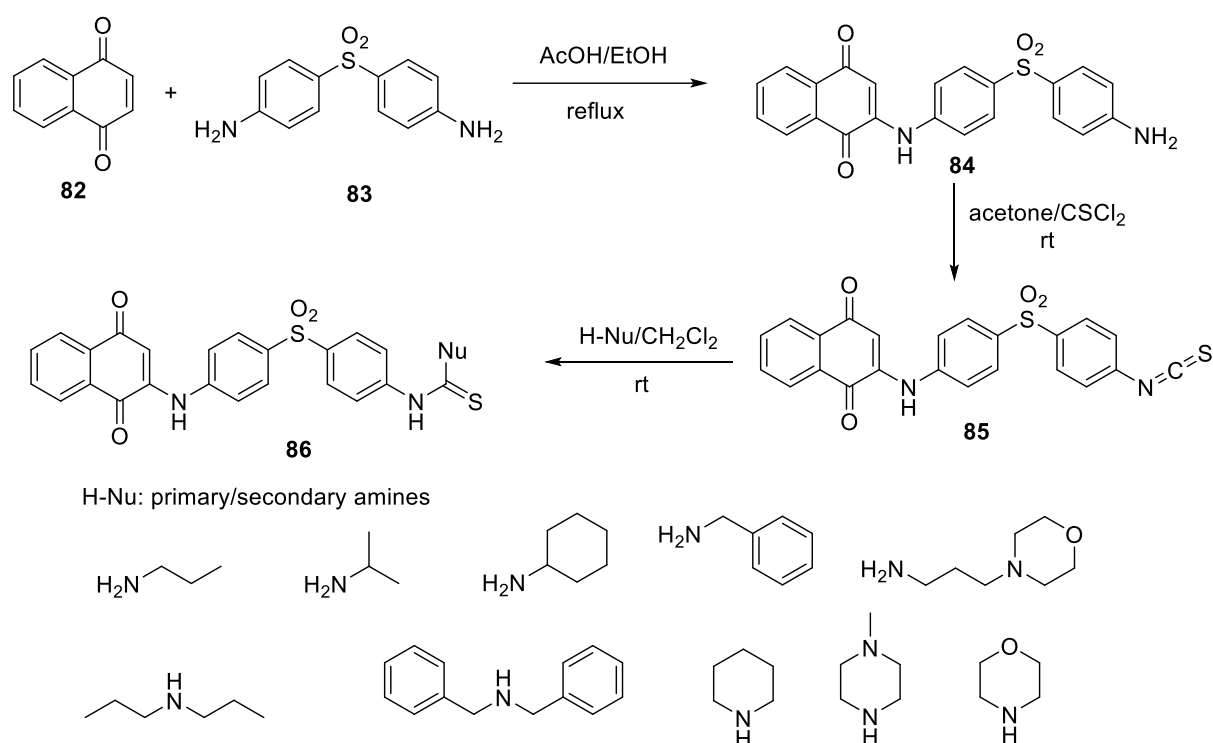
**Atovaquone**  
*Mtb* H37Rv MIC<sub>90</sub> 1 µM  
*L. don* 9515 IC<sub>50</sub> 4.9 µM  
*L. m* IR-173 IC<sub>50</sub> 17.1 µM

**Hybrid 81**  
*Mtb* H37Rv MIC<sub>90</sub> 0.5 µM  
*L. don* 9515 IC<sub>50</sub> 0.8 µM  
*L. m* IR-173 IC<sub>50</sub> 1.5 µM

Hình 1.9: Cấu trúc và hoạt tính của hợp chất lai naphthoquinone-triazol **81** so với atovaquone

Các hợp chất lai naphthoquinone-thiourea (Sơ đồ 1.9) được tổng hợp bởi nhóm của Hossein Mostafavi cho hiệu suất trong khoảng 87-94%, thời gian

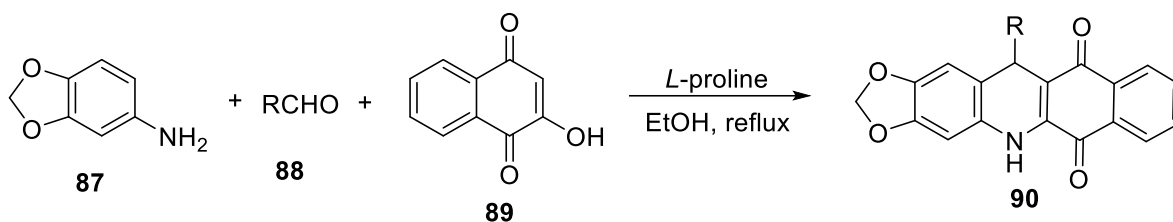
phản ứng tối đa là 2 giờ, với  $IC_{50}$  đối với dòng tế bào ung thư máu dòng tủy mãn tính (chronic myeloid leukemia-CML) ở mức trung bình sau 24h, 48h và 72h thử nghiệm [34]. Hợp chất lai naphthoquinone-coumarin được công bố bởi nhóm nghiên cứu của Leandro Fernández-Pérez qua phản ứng đa tác nhân cho kết quả  $IC_{50}$  trên dòng tế bào CML là  $1.4 \pm 0.6 \mu\text{M}$  [48]. Nhóm nghiên cứu của Sandro J. Greco thì công bố 3 hợp chất lai giữa naphthoquinone với 7-chloroquinoline, 1,3,5-triazine và morpholine, với  $IC_{50}$  trong khoảng  $25 \mu\text{M}$  đối với dòng tế bào ung thư SKMEL-103 thể di căn [50].



Sơ đồ 1.9: Các hợp chất lai naphthoquinone-thiourea

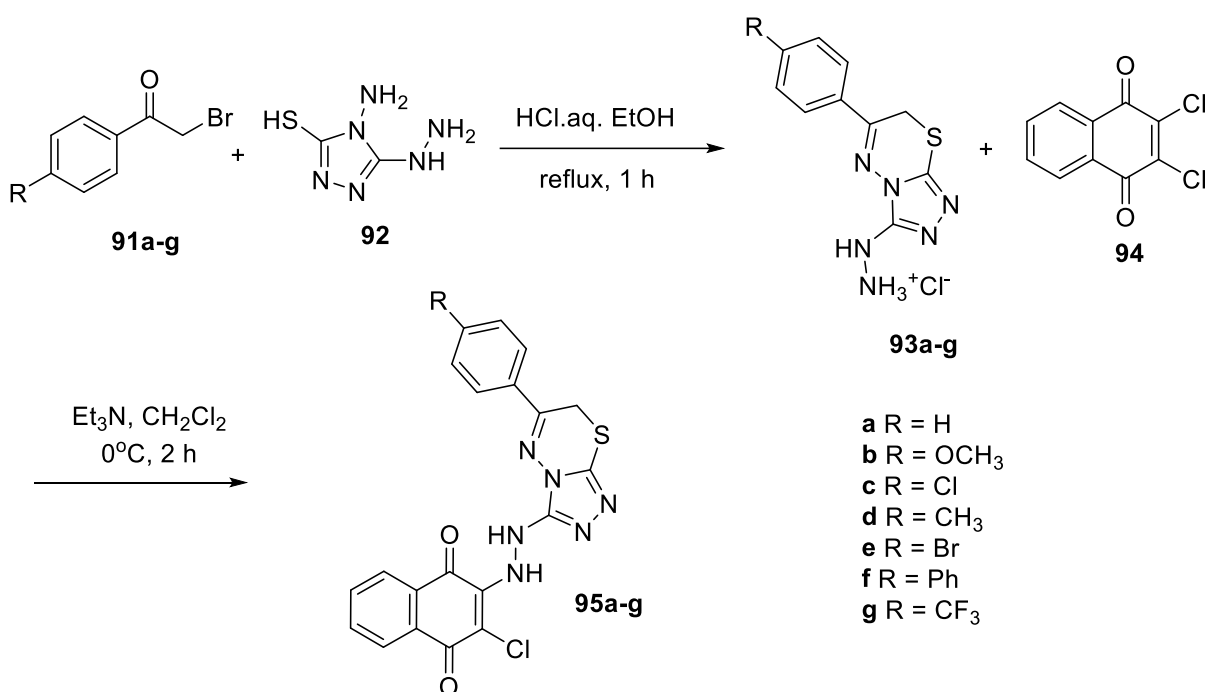
Nhóm nghiên cứu của Liqiang Wu lần đầu tiên công bố các hợp chất lai naphthoquinone-4-aza-podophyllotoxin vào năm 2015. Các hợp chất này được tổng hợp dựa trên phản ứng đa thành phần giữa 3,4-methylenedioxyaniline, 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone và các aldehyde với xúc tác là *L*-proline. Hiệu suất phản ứng thu được trong khoảng 72-99% đối với tất cả các nhóm thế của aldehyde trong thời gian phản ứng tối đa là 2h. Trong số các dẫn xuất thu được, 12-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5,10-dihydro-benzo[*i*][1,3]dioxolo[4,5-*b*]acridine-6,11-dione (R = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>) thể hiện hoạt tính gây độc với dòng tế bào ung thư HepG2 ( $IC_{50} = 14.56 \pm 4.37 \mu\text{M}$ ) và 12-(4-methoxyphenyl)-5,10-dihydro-benzo[*i*][1,3]dioxolo[4,5-*b*]acridine-6,11-dione (R = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) thể

hiện hoạt tính gây độc với dòng tế bào ung thư HeLa ( $IC_{50} = 21.61 \pm 5.94 \mu M$ ) [44].



Sơ đồ 1.10: Tổng hợp các para-naphthoquinone-4-aza-podophyllotoxin

Năm 2020, Samy Mohamadya và cộng sự đã công bố 7 hợp chất lai naphthoquinone-hydrazinotriazolothiadiazine (Sơ đồ 1.11) với hoạt tính kháng ung thư tiềm năng.



Sơ đồ 1.11: Các hợp chất lai naphthoquinone-hydrazinotriazolothiadiazine

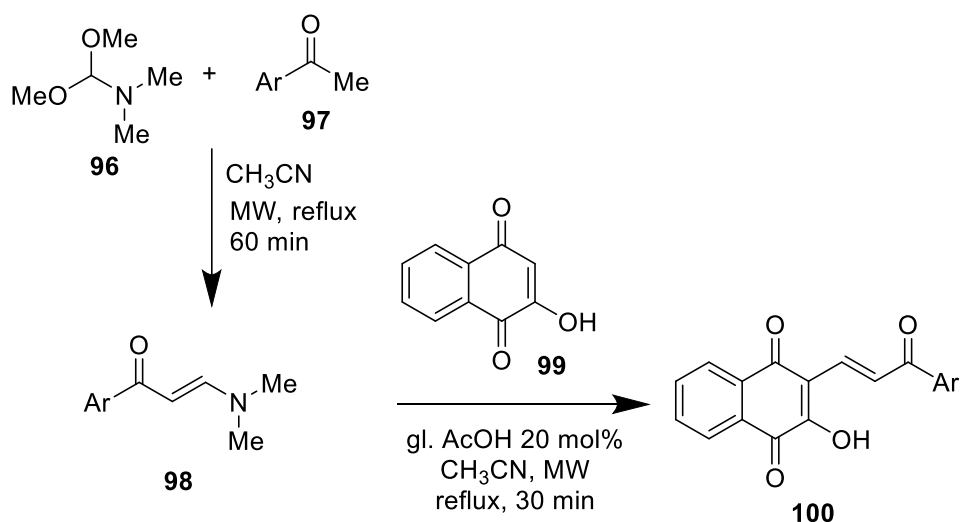
Bảng 1.2: Hoạt tính *in vitro* của các hợp chất lai naphthoquinone-hydrazinotriazolothiadiazine

Ký hiệu mẫu	M.W (g/mol)	IC <sub>50</sub> (μM)		Topoisomerase II-B
		MCF7	HepG2	IC <sub>50</sub> (μM)
<b>95a</b>	436.87	24.97 ± 0.85	6.39 ± 0.22	0.55 ± 0.05
<b>95b</b>	466.90	67.32 ± 2.4	1.02 ± 0.04	1.57 ± 0.07
<b>95c</b>	471.32	8.49 ± 0.22	<b>0.07 ± 0.02</b>	0.64 ± 0.04

<b>95d</b>	450.90	$3.42 \pm 0.14$	$19.68 \pm 1.3$	$0.59 \pm 0.09$
<b>95e</b>	515.77	$7.78 \pm 0.18$	$0.95 \pm 0.02$	$0.77 \pm 0.03$
<b>95f</b>	512.97	$1.63 \pm 0.03$	$1.48 \pm 0.06$	$1.27 \pm 0.33$
<b>95g</b>	504.87	$1.19 \pm 0.05$	$1.67 \pm 0.02$	$0.83 \pm 0.01$

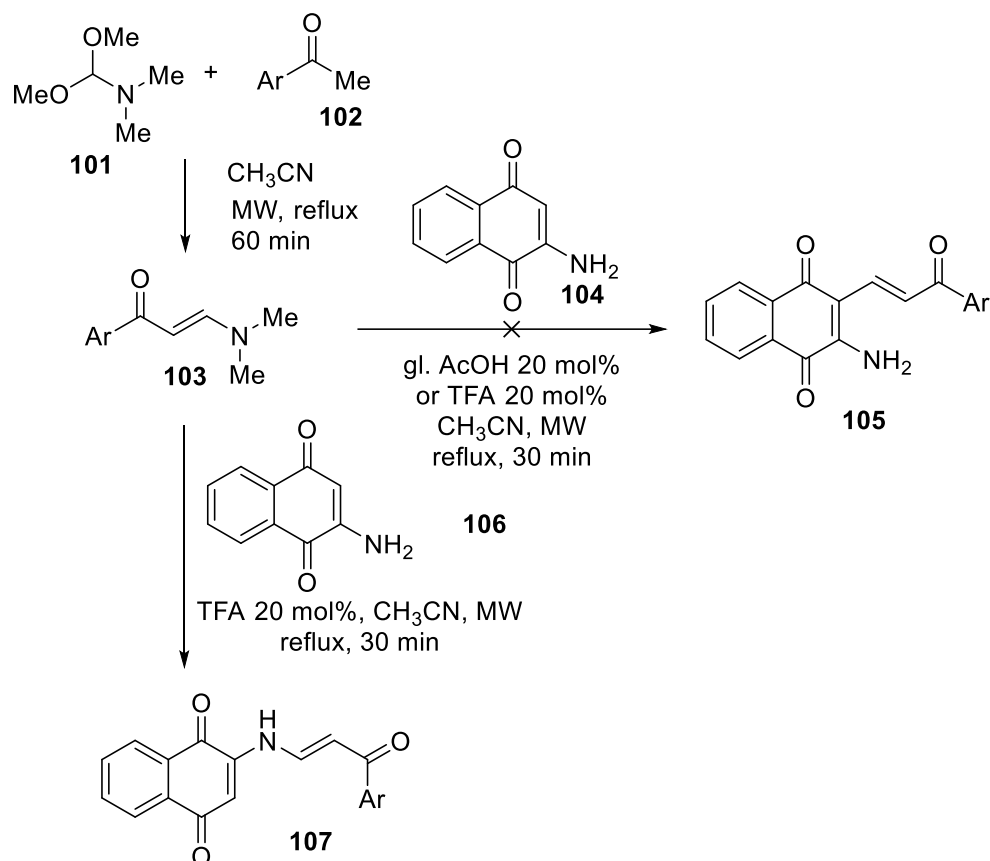
Hợp chất **95c** (Bảng 1.2) thể hiện hoạt tính tốt nhất với dòng tế bào HepG2 nên được chọn để nghiên cứu cơ chế tác dụng. Kết quả cho thấy hợp chất này kích thích tăng nồng độ caspase3 gấp khoảng 10 lần trong dịch tế bào HepG2. Thêm vào đó, hợp chất này kích hoạt bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha Pre G1 và gây chết tế bào ở pha G2/M [52].

GS. TS. Nguyễn Văn Tuyên và cộng sự đã công bố quy trình tổng hợp 16 hợp chất lai naphthoquinone-chalcone mới dựa trên phản ứng one-pot ba thành phần có sử dụng vi sóng. Từ các chất đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, DMF-DMA (*N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal) và các dẫn xuất của acetophenone, phản ứng one-pot với 2 bước được thực hiện với tổng thời gian 90 phút và sử dụng xúc tác acid acetic băng cho sản phẩm mong muốn đạt hiệu suất tổng từ 77-92% (sơ đồ 1.12) [46]. Riêng đối với phản ứng 2 bước one-pot giữa 2-amino-1,4-naphthoquinone với DMF-DMA và các acetophenone không xảy ra trong điều kiện xúc tác acid acetic băng. Thay vào đó, acid trifluoroacetic xúc tác hiệu quả cho phản ứng này (sơ đồ 1.13) [46].



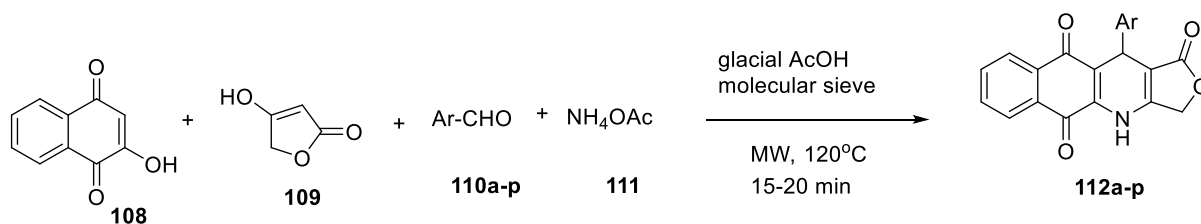
Sơ đồ 1.12: Tổng hợp các dẫn xuất (*E*)-3-alkyl-2-hydroxy-naphthalene-1,4-dione





Sơ đồ 1.13: Tổng hợp các dẫn xuất (Z)-2-((3-oxo-3-(aryl)prop-1-en-1-yl)amino)naphthalene-1,4-dione

Cùng năm 2021, nhóm nghiên cứu của GS. Nguyễn Văn Tuyên công bố nghiên cứu về các hợp chất lai naphthoquinone-podophyllotoxin dựa trên phản ứng domino đa thành phần có sự hỗ trợ của vi sóng (Sơ đồ 1.14). Nghiên cứu đã thu được những kết quả rất đáng khích lệ sử dụng phản ứng đa thành phần một bước có sự hỗ trợ của vi sóng. Thời gian phản ứng giảm xuống còn 15-25 phút cho mỗi phản ứng, với hiệu suất đạt từ 65-89%. Đặc biệt, hoạt tính của các dẫn xuất tổng hợp được với 5 dòng tế bào ung thư KB, HepG2, SK-Lu-1, MCF-7 và Hek-293 hầu hết đều ở mức tốt với  $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$  [51].



Sơ đồ 1.14: Sơ đồ quy trình tổng hợp các dẫn xuất **112a-p**

Bảng 1.3: Các dẫn xuất **112a-p**

STT	Ký hiệu	Ar	Thời gian phản ứng	Hiệu suất (%)
1	<b>112a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	15 phút	82
2	<b>112b</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15 phút	78
3	<b>112c</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15 phút	80
4	<b>112d</b>	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15 phút	79
5	<b>112e</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15 phút	78
6	<b>112f</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15 phút	81
7	<b>112g</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25 phút	65
8	<b>112h</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25 phút	67
9	<b>112i</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15 phút	80
10	<b>112j</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20 phút	88
11	<b>112k</b>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20 phút	83
12	<b>112l</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20 phút	85
13	<b>112m</b>	3-OMe-4-OHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	20 phút	79
14	<b>112n</b>	3-oxo-1,3-dihydrobenzofuran-5-yl	20 phút	82
15	<b>112o</b>	1-naphthyl	20 phút	79
16	<b>112p</b>	2-naphthyl	20 phút	89

#### 1.4. Mục đích, đối tượng nghiên cứu của luận văn

Như vậy, nghiên cứu về các hợp chất 4-aza-podophyllotoxin lai naphthoquinone là một hướng nghiên cứu mới tiềm năng tại Việt Nam. Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu tổng hợp một số dẫn xuất 4-aza-podophyllotoxin có cấu phần naphthoquinone sử dụng phương pháp tổng hợp mới gồm 3 thành phần đi từ 2-amino-1,4-naphthoquinone thay cho 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone và ammonium acetate trong các công bố trước đây. Phương pháp tổng hợp mới được kỳ vọng tăng hiệu suất phản ứng, giảm thời gian phản

ứng, và tăng khả năng tổng hợp các hợp chất có cấu trúc phức tạp hơn. Bên cạnh đó, xác định cấu trúc phân tử của các hợp chất tổng hợp được bằng các phương pháp phổ hiện đại, cũng như đánh giá khả năng gây độc của chúng trên một số dòng ung thư của người.

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Nguyên vật liệu và thiết bị

#### 2.1.1. Dung môi và hóa chất

Bảng 2.1 thống kê các dung môi và hóa chất dùng trong nghiên cứu.

Bảng 2.1: Dung môi và hóa chất

STT	Tên hóa chất	Xuất xứ	Độ tinh khiết
1	Acid acetic	Sigma-Aldrich	98%
2	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid	Sigma-Aldrich	98%
3	Tetronic acid	Sigma-Aldrich	98%
4	2-amino-1,4-naphthoquinone	Sigma-Aldrich	98%
5	3-Nitrobenzaldehyde	Sigma-Aldrich	98%
6	Benzaldehyde	Sigma-Aldrich	98%
7	<i>t</i> -Butanol	Sigma-Aldrich	98%
8	4-Methylbenzaldehyde	AkSCi	98%
9	2-Hydroxybenzaldehyde	Sigma-Aldrich	98%
10	<i>i</i> -Propanol	Sigma-Aldrich	98%
11	Toluene	Sigma-Aldrich	98%
12	Acetonitrile	Sigma-Aldrich	98%
13	4-hydroxybenzaldehyde	Sigma-Aldrich	98%
14	4-Nitrobenzaldehyde	Sigma-Aldrich	98%
15	4-Formylbenzonitrile	Sigma-Aldrich	98%
16	<i>n</i> -Hexane	Sigma-Aldrich	98%
17	Dichloromethane	Sigma-Aldrich	98%
18	Acetone	Sigma-Aldrich	98%
19	Methanol	Sigma-Aldrich	98%
20	Ethyl acetate	Sigma-Aldrich	98%
21	Bản nhôm TLC Silica gel	Sigma-Aldrich	98%
22	Silica gel 60 (0.063-0.200 mm)	Sigma-Aldrich	98%

#### 2.1.2. Thiết bị

- Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ) được ghi trên máy Bruker Avance III 600MHz của viện Hóa học-viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam với TMS là chất nội chuẩn.

- Phổ khối HR-ESI-MS được đo trên máy Agilent LC-MSD-Trap SL của viện Hóa học-viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Phổ FT-IR được đo trên máy FT-IR 8400S, bước sóng 7800-350  $\text{cm}^{-1}$  tại phòng Hóa dược, viện Hóa học-viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Nhiệt độ nóng chảy được ghi trên máy Buchi B-540 tại phòng Hóa dược, viện Hóa học-viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Máy vi sóng Monowave 400 (hãng Anton Paar) tại phòng Hóa dược, viện Hóa học-viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### a. Phương pháp tổng hợp đa thành phần có sử dụng vi sóng

Phản ứng tổng hợp đa thành phần là quá trình phản ứng hóa học có sự tham gia của ít nhất 3 tác nhân ban đầu, các tác nhân này sẽ chuyển trực tiếp thành sản phẩm phản ứng.

Phản ứng được thực hiện trong các ống phản ứng kín đặt trong máy vi sóng Monowave 400 (hãng Anton Paar). Sản phẩm phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng.

### b. Phương pháp sắc ký

- Sắc ký lớp mỏng :

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng nhôm tráng sẵn (silicagel 60 F<sub>254</sub>, Merck, 0.2 mm).

Quá trình phản ứng được theo dõi định tính dựa trên sắc ký lớp mỏng, nhận biết bằng quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm hoặc sử dụng các thuốc hiện như ceric sulfate, potassium permanganate, vanillin,...

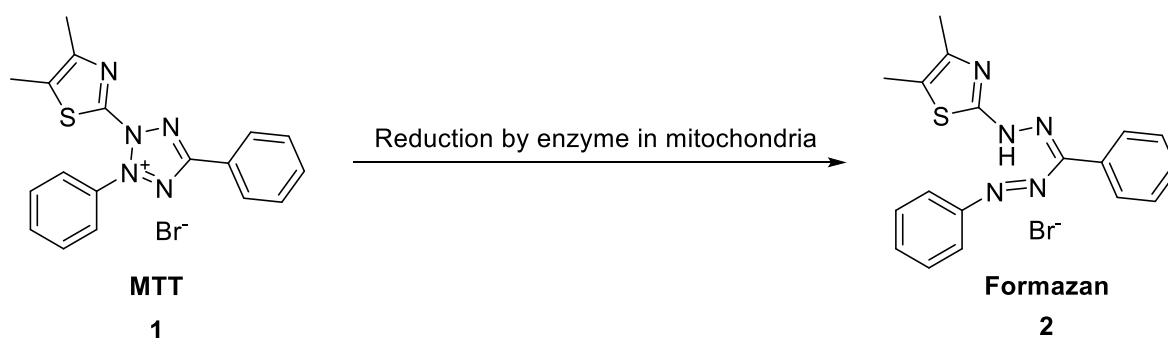
- Sắc ký cột : Sản phẩm phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột thường với chất hấp phụ silica gel (0.040-0.064 mm, Merck). Các dung môi sử dụng cho sắc ký cột là *n*-hexane, dichloromethane, acetone, methanol,...

### c. Phương pháp xác định cấu trúc các dẫn xuất

Các dẫn xuất sau khi tinh chế được xác định cấu trúc bằng các phương pháp như đo Nhiệt độ nóng chảy, quang phổ hồng ngoại (IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ) và khối phổ (ESI-MS hoặc HR-ESI-MS).

#### d. Phương pháp thử hoạt tính gây độc tế bào MTT

Nguyên lý phép thử: Phép thử xác định % số lượng tế bào sống sót dựa vào mật độ quang học (OD-Optical Density) đo được khi xảy ra phản ứng khử hóa MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) thành formazan tinh thể màu tím được xúc tác bởi enzyme trong ty thể của tế bào (Sơ đồ 2.1) [58].



Sơ đồ 2.1: Phản ứng khử hóa MTT thành formazan dưới tác dụng của enzyme khử trong ti thể

Các bước tiến hành: Các dòng tế bào ung thư được cung cấp bởi viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute-NCI). Tế bào ung thư được cấy lên các phiến 96 giếng với mật độ  $2 \times 10^4$  tế bào/giếng và ủ trong tủ ấm  $\text{CO}_2$  trong 24 giờ. Loại bỏ môi trường nuôi cấy và tra mẫu vào các giếng ở các nồng độ tăng dần. Các phiến được ủ tiếp trong tủ ấm  $\text{CO}_2$  trong 48 giờ, sau đó thêm vào các giếng 20  $\mu\text{l}$  MTT (5mg/ml pha trong PBS)/giếng và ủ trong tủ ấm  $\text{CO}_2$  trong 2 giờ. Hút bỏ dịch nổi và bổ sung vào các giếng 200  $\mu\text{l}$  isopropanol/giếng, trộn đều và đo đĩa ở bước sóng 570 nm (máy ELISA Plate Reader).

Phân tích kết quả: Khả năng sống sót của tế bào sẽ được xác định qua công thức sau :

$$\% \text{ Tế bào sống sót} = \frac{[\text{OD (chất thử)} - \text{OD (ngày 0)}]}{[\text{OD (đối chứng âm)} - \text{OD (ngày 0)}]} \times 100\%$$

$$\% \text{ Ức chế} = 100\% - \% \text{ Tế bào sống sót}$$

Các phép thử được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. Ellipticine (Sigma) được sử dụng như là chất đối chứng dương. Giá trị IC<sub>50</sub> (nồng độ gây chết 50% tế bào) được xác định nhờ vào phần mềm Table Curve. DMSO 0.5% được sử dụng như đối chứng âm.

### 2.3. Quy trình tổng hợp một số dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone

#### - Dẫn xuất 4a

2-Amino-1,4-naphthoquinone (173 mg, 1 mmol, 1 eq), tetronic acid (100 mg, 1 mmol, 1 eq) và 3-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1 mmol, 1 eq) được cân vào ống phản ứng dùng cho máy chiếu xạ vi sóng; thêm 3 mL acid acetic băng và 20 mol% xúc tác *p*-toluenesulfonic acid (38 mg). Ống phản ứng đưa vào buồng phản ứng của máy. Máy được thiết lập ở chế độ 120 °C trong 15 phút. Kết thúc phản ứng, sản phẩm thu được đem chiết phân lớp với hỗn hợp CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O, thu lấy pha hữu cơ, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Pha hữu cơ được cô quay dưới áp suất giảm loại bớt dung môi, thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/EtOAc 95/5) thu được sản phẩm mong muốn **4a** là chất rắn màu đỏ với hiệu suất 75% (317 mg).

**11-(3-Nitrophenyl)-4,11-dihydrobenzo [g]furo [3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (4a):** Chất rắn màu đỏ; hiệu suất: 317 mg (75%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz): δ = 10.74 (s, 1H, NH), 8.17 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz), 8.07 (dd, 1H, *J* = 1.8, 6.6 Hz), 8.06 - 8.03 (m, 1H, H-6), 7.89 - 7.88 (m, 1H, H-9), 7.85 - 7.80 (m, 3H), 7.57 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.22 (s, 1H, H-11), 5.01 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz, H-3<sup>a</sup>), 4.93 (dd, 1H, *J* = 0.6, 16.8 Hz, H-3<sup>b</sup>) [51].

#### - Dẫn xuất 4b

2-Amino-1,4-naphthoquinone (173 mg, 1 mmol, 1 eq), tetronic acid (100 mg, 1 mmol, 1 eq) và benzaldehyde (106 mg, 1 mmol, 1 eq) được cân vào ống phản ứng dùng cho máy chiếu xạ vi sóng; thêm 3 mL acid acetic băng và 20 mol% xúc tác *p*-toluenesulfonic acid (38 mg). Ống phản ứng đưa vào buồng phản ứng của máy. Máy được thiết lập ở chế độ 120 °C trong 15 phút. Kết thúc phản ứng, sản phẩm thu được đem chiết phân lớp với hỗn hợp CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O, thu lấy pha hữu cơ, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Pha hữu cơ được cô quay dưới áp suất giảm loại bớt dung môi, thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/EtOAc 97/3) thu được sản phẩm mong muốn **4b** là chất rắn màu đỏ với hiệu suất 84% (288 mg).

**11-(phenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo [3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (4b):** Chất rắn màu đỏ; hiệu suất: 288 mg (84%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 10.63 (s, 1H, NH), 8.06 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 7.88 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-9), 7.81 (quintet, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-8, H-7), 7.32 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.26 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.15 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 5.00 (s, 1H, H-11), 4.98 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-3<sup>a</sup>), 4.89 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-3<sup>b</sup>) [51].

#### - Dẫn xuất 4c

2-Amino-1,4-naphthoquinone (173 mg, 1 mmol, 1 eq), tetronic acid (100 mg, 1 mmol, 1 eq) và 4-methylbenzaldehyde (120 mg, 1 mmol, 1 eq) được cân vào ống phản ứng dùng cho máy chiếu xạ vi sóng; thêm 3 mL acid acetic băng và 20 mol% xúc tác *p*-toluenesulfonic acid (38 mg). Ống phản ứng đưa vào buồng phản ứng của máy. Máy được thiết lập ở chế độ 120 °C trong 15 phút. Kết thúc phản ứng, sản phẩm thu được đem chiết phân lớp với hỗn hợp CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O, thu lấy pha hữu cơ, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Pha hữu cơ cô quay dưới áp suất giảm loại bớt dung môi, thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/EtOAc 97/3) thu được sản phẩm mong muốn **4c** là chất rắn màu đỏ với hiệu suất 88% (314 mg).

**11-(4-Methylphenyl)-4,11-dihydrobenzo [*g*]furo [3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (4c):** Chất rắn màu đỏ; hiệu suất: 314 mg (88%). m.p. 320-322°C. IR (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3281, 2955, 1744, 1663, 1593, 1494, 1393, 1334, 1298, 1192, 1156, 1003, 926, 821, 722. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 10.58 (s, 1H, NH), 8.05 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, H-6), 7.88 (1H, dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, H-9), 7.82 (double-quintet, 2H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, H-8, H-7), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 4.96 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-3), 4.96 (s, 1H, H-11), 4.88 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-3), 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) [51].

#### - Dẫn xuất 4d

2-Amino-1,4-naphthoquinone (173 mg, 1 mmol, 1 eq), tetronic acid (100 mg, 1 mmol, 1 eq) và 2-hydroxybenzaldehyde (122 mg, 1 mmol, 1 eq) được cân vào ống phản ứng dùng cho máy chiếu xạ vi sóng; thêm 3 mL acid acetic băng và 20 mol% xúc tác *p*-toluenesulfonic acid (38 mg). Ống phản ứng đưa vào buồng phản ứng của máy. Máy được thiết lập ở chế độ 120 °C trong 20 phút. Kết thúc phản ứng, sản phẩm thu được đem chiết phân lớp với hỗn hợp CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O, thu lấy pha hữu cơ, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Pha hữu cơ cô quay dưới áp suất

giảm loại bột dung môi, thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/EtOAc 92/8) thu được sản phẩm mong muốn **4d** là chất rắn màu đỏ cam với hiệu suất 80% (287 mg).

**11-(2-Hydroxyphenyl)-4,11-dihydroben-zo[g]furo [3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (4d):** Chất rắn màu đỏ cam; hiệu suất: 287 mg (80%). m.p. 311 – 312 °C (nhiệt độ phân hủy). IR (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3117, 2920, 2850, 1723, 1661, 1584, 1508, 1401, 1354, 1337, 1305, 1275, 1250, 1203, 1166, 1134, 1072, 1017, 925, 867, 758, 719, 697.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 600 MHz):  $\delta$  = 10.52 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, OH), 8.04 (dd, 1H,  $J$  = 0.6, 7.8 Hz), 7.86 (dd, 1H,  $J$  = 0.6, 7.8 Hz), 7.82 (td, 1H,  $J$  = 1.2, 7.2 Hz), 7.78 (td, 1H,  $J$  = 1.2, 7.2 Hz), 7.14 (dd, 1H,  $J$  = 1.2, 7.8 Hz), 6.96 (td, 1H,  $J$  = 1.2, 7.8 Hz), 6.70 – 6.66 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.87 (t, 2H,  $J$  = 16.8 Hz, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 150 MHz):  $\delta$  = 182.03, 179.81, 171.16, 156.12, 154.97, 139.65, 134.94, 133.27, 131.90, 130.56, 130.49, 130.00, 127.71, 125.87, 125.70, 118.87, 118.74, 115.72, 101.35, 65.84, 30.68. HRMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 382.067 (Tính toán cho công thức phân tử  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Na}^+$ : 382.0686)

#### - Dẫn xuất 4e

2-Amino-1,4-naphthoquinone (173 mg, 1 mmol, 1 eq), tetronic acid (100 mg, 1 mmol, 1 eq) và 4-hydroxybenzaldehyde (122 mg, 1 mmol, 1 eq) được cân vào ống phản ứng dùng cho máy chiếu xạ vi sóng; thêm 3 mL acid acetic băng và 20 mol% xúc tác *p*-toluenesulfonic acid (38 mg). Ống phản ứng đưa vào buồng phản ứng của máy. Máy được thiết lập ở chế độ 120 °C trong 20 phút. Kết thúc phản ứng, sản phẩm thu được đem chiết phân lớp với hỗn hợp  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và  $\text{H}_2\text{O}$ , thu lấy pha hữu cơ, làm khan bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Pha hữu cơ cô quay dưới áp suất giảm loại bột dung môi, thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/EtOAc 92/8) thu được sản phẩm mong muốn **4e** là chất rắn màu đỏ cam với hiệu suất 79% (284 mg).

**11-(4-Hydroxyphenyl)-4,11-dihydroben-zo[g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (4e):** Chất rắn màu đỏ cam; hiệu suất 284 mg (79%). m.p. 304 - 305 °C (nhiệt độ phân hủy). IR (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3227, 2932, 1726, 1663, 1595, 1493, 1473, 1398, 1351, 1334, 1300, 1245, 1195, 1160, 1135, 1074, 1015, 927, 803, 788, 724, 693, 669, 606, 584.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 600 MHz):  $\delta$  = 11.39 (s, 1H, NH), 10.08 (s, 1H, OH), 8.87 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 8.71 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 8.66



(t, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 8.60 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.91 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.46 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 5.79 (d, 1H,  $J = 16.8$  Hz), 5.70 (s, 1H), 5.70 (d, 1H,  $J = 16.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 150 MHz):  $\delta = 182.15, 179.62, 171.19, 156.12, 155.58, 138.88, 135.17, 134.88, 133.32, 131.88, 130.16, 129.02, 128.00, 125.93, 125.72, 118.84, 114.93, 102.26, 65.98, 33.85$ . HRMS  $m/z$  [M-H] $^-$ : 358.0618 (Tính toán cho công thức phân tử  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{NO}_5^-$ : 358.0720).

#### - Dẫn xuất 4f

2-Amino-1,4-naphthoquinone (173 mg, 1 mmol, 1 eq), tetronic acid (100 mg, 1 mmol, 1 eq) và 4-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1 mmol, 1 eq) được cân vào ống phản ứng dùng cho máy chiếu xạ vi sóng; thêm 3 mL acid acetic băng và 20 mol% xúc tác *p*-toluenesulfonic acid (38 mg). Ống phản ứng đưa vào buồng phản ứng của máy. Máy được thiết lập ở chế độ 120 °C trong 15 phút. Kết thúc phản ứng, sản phẩm thu được đem chiết phân lớp với hỗn hợp  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và  $\text{H}_2\text{O}$ , thu lấy pha hữu cơ, làm khan bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Pha hữu cơ được cô quay dưới áp suất giảm loại bớt dung môi, thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/EtOAc 95/5) thu được sản phẩm mong muốn **4f** là chất rắn màu đỏ cam với hiệu suất 82% (318 mg).

#### 11-(4-Nitrophenyl)-4,11-dihydrobenzo [g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3H)

**-trione (4f)**: Chất rắn màu đỏ cam; hiệu suất: 318 mg (82%). m.p. 305 - 306 °C (nhiệt độ phân hủy). IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3258, 3017, 2932, 1758, 1716, 1666, 1595, 1514, 1493, 1395, 1343, 1300, 1256, 1194, 1157, 1131, 1029, 1009, 933, 858, 834, 797, 726.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 600 MHz):  $\delta = 10.74$  (s, 1H, NH), 8.14 - 8.11 (m, 2H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H,  $J = 2.4, 6.6$  Hz), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.98 (d, 1H,  $J = 16.8$  Hz), 4.92 (d, 1H,  $J = 1.2, 16.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125 MHz):  $\delta = 182.02, 179.36, 170.93, 156.41, 151.29, 146.26, 140.06, 134.95, 133.48, 131.75, 130.30, 129.45$  (2C), 126.05, 125.76, 123.38 (2C), 117.20, 101.07, 66.25, 35.48. HRMS  $m/z$  [M-H] $^-$ : 387.0513 (Tính toán cho công thức phân tử  $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6^-$ : 387.0622).

#### - Dẫn xuất 4g

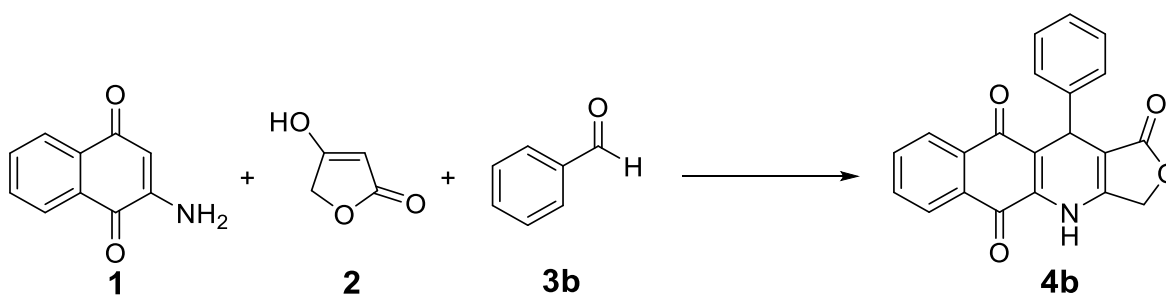
2-Amino-1,4-naphthoquinone (173 mg, 1 mmol, 1 eq), tetronic acid (100 mg, 1 mmol, 1 eq) và 4-formylbenzotrile (131 mg, 1 mmol, 1 eq) được cân vào ống phản ứng dùng cho máy chiếu xạ vi sóng; thêm 3 mL acid acetic băng và 20 mol% xúc tác *p*-toluenesulfonic acid (38 mg). Ống phản ứng đưa vào buồng

phản ứng của máy. Máy được thiết lập ở chế độ 120 °C trong 15 phút. Kết thúc phản ứng, sản phẩm thu được đem chiết phân lớp với hỗn hợp CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O, thu lấy pha hữu cơ, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Pha hữu cơ được cô quay dưới áp suất giảm loại bớt dung môi, thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/EtOAc 95/5) thu được sản phẩm mong muốn **4g** là chất rắn màu cam với hiệu suất 89% (328 mg).

**4-(1,5,10-Trioxo-1,3,4,5,10,11-hexahydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinolin-11-yl)benzotrile (4g):** Chất rắn màu cam; hiệu suất 328 mg (89%). m.p. 306 - 307 °C (nhiệt độ phân hủy). IR (KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3449, 3291, 2227, 1775, 1755, 1665, 1594, 1498, 1438, 1395, 1335, 1299, 1194, 1160, 1134, 1110, 1022, 932, 843, 794, 724, 618. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 10.72 (s, 1H, NH), 8.07 (dd, 1H, *J* = 1.8, 7.2 Hz), 7.88 (dd, 1H, *J* = 1.2, 7.2 Hz), 7.82 (doublet, 2H, *J* = 1.8, 7.2 Hz), 8.60 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.75 – 7.72 (m, 2H), 7.58 – 7.56 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.98 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 4.91 (dd, 1H, *J* = 1.2, 16.8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$  = 182.10, 179.40, 171.05, 156.42, 149.42, 140.07, 134.99, 133.52, 132.24 (2C), 131.80, 130.35, 129.26 (2C), 126.09, 125.81, 118.79, 117.28, 109.54, 101.20, 66.27, 35.63.

### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Tối ưu hóa điều kiện phản ứng để tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone



Sơ đồ 3.1: Phản ứng tổng hợp 11-(phenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo [3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (**4b**)

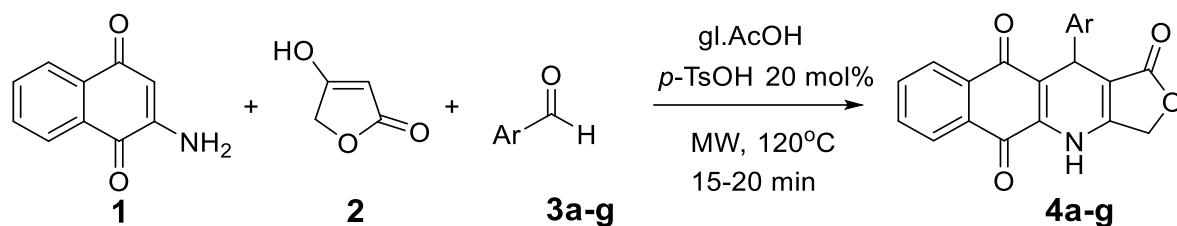
Dẫn xuất **4b** được tổng hợp từ 2-amino-1,4-naphthoquinone, tetronic acid và benzaldehyde theo sơ đồ 3.1.

Các yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến phản ứng bao gồm nhiệt độ, xúc tác và dung môi phản ứng đã được khảo sát để tìm ra điều kiện phản ứng tối ưu cho phản ứng tổng hợp dẫn xuất **4b** (Bảng 3.1). Đầu tiên, phản ứng giữa 2-amino-1,4-naphthoquinone, tetronic acid và benzaldehyde được thử nghiệm trong các dung môi hữu cơ như *tert*-butanol, isopropanol, toluene và acetonitrile ở nhiệt độ sôi tương ứng của các dung môi này. Phản ứng thu được sản phẩm với hiệu suất thấp. Trong trường hợp sử dụng acid acetic băng làm dung môi ở 120 °C, phản ứng thu được hiệu suất 36%. Như vậy acid acetic băng thích hợp để sử dụng làm dung môi phản ứng. Nhằm tăng hiệu suất của phản ứng, xúc tác *p*-TsOH được thêm vào ở các nồng độ 10 mol% và 20 mol% thu được hiệu suất lần lượt là 70% và 82%. Khi tăng nồng độ xúc tác lên 30%, hiệu suất của phản ứng không thay đổi. Nhiệt độ của phản ứng tiếp tục được tối ưu hóa ở các ngưỡng 80 °C, 100 °C, 120 °C và 130 °C. Hiệu suất của phản ứng ở 130 °C tương đương với hiệu suất của phản ứng ở 120 °C là 82% và là hiệu suất cao nhất thu được. Như vậy, điều kiện tối ưu của phản ứng được chọn là acid acetic băng với xúc tác *p*-TsOH 20 mol% ở 120°C.

Bảng 3.1: Tối ưu hóa điều kiện phản ứng

STT	Dung môi	Xúc tác	Nhiệt độ, °C	Hiệu suất, %
1	<i>t</i> -BuOH	–	83	12
2	<i>i</i> -PrOH	–	78	11
3	Toluene	–	110	-
4	CH <sub>3</sub> CN	–	82	13
5	gl.AcOH	–	120	36
6	gl.AcOH	<i>p</i> -TsOH 10 mol%	120	70
<b>7</b>	<b>gl.AcOH</b>	<b><i>p</i>-TsOH 20 mol%</b>	<b>120</b>	<b>82</b>
8	gl.AcOH	<i>p</i> -TsOH 30 mol%	120	82
9	gl.AcOH	<i>p</i> -TsOH 20 mol%	80	65
10	gl.AcOH	<i>p</i> -TsOH 20 mol%	100	71
11	gl.AcOH	<i>p</i> -TsOH 20 mol%	130	82

### 3.2. Tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin dựa trên quy trình tổng hợp tối ưu



Sơ đồ 3.2: Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone (**4a-g**)

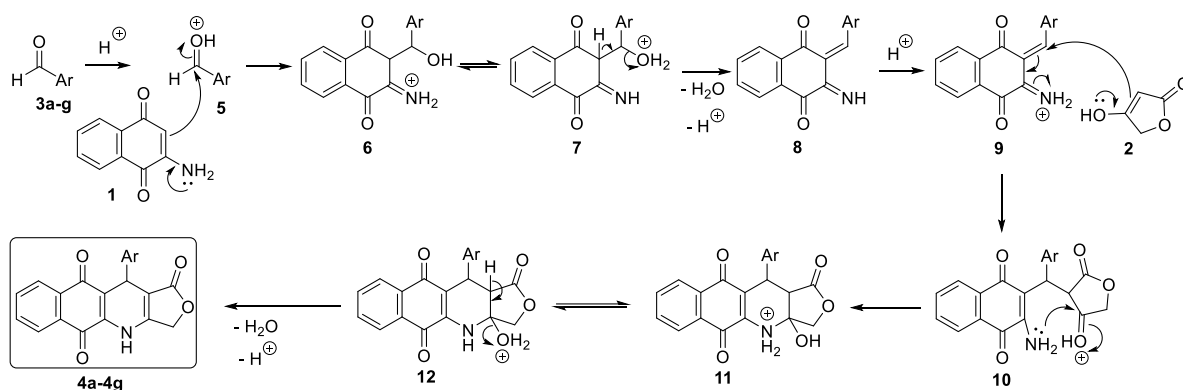
Với điều kiện phản ứng tối ưu đã được khảo sát ở trên, các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone **4a-4g** (Bảng 3.2) được tổng hợp bằng phản ứng đa thành phần của 2-amino-1,4-naphthoquinone (1 mmol, 1 eq), tetronic acid (1 mmol, 1 eq) và dẫn xuất của benzaldehyde (1 mmol, 1 eq) trong 3 mL acid acetic băng và 20 mol% xúc tác *p*-toluenesulfonic acid ở 120 °C (Sơ đồ 3.2). Như kết quả tổng hợp được trình bày trong bảng 3.2, 7 dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone đã được tổng hợp với hiệu suất phản ứng từ 75-89%. Trong số này, các dẫn xuất arylaldehyde chứa nhóm thế ở vị trí ortho và para cho hiệu suất tốt hơn so với dẫn xuất arylaldehyde chứa nhóm thế ở vị trí meta. Phản ứng có thể được sử dụng cho cả nhóm thế hút electron và nhóm thế đẩy electron. Nhiệt độ nóng chảy của các dẫn xuất thu được cũng được trình bày ở bảng 3.2.

Bảng 3.2: Các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone thu được

Ký hiệu	Dẫn xuất aldehyde	Thời gian phản ứng (phút)	Hiệu suất (%)	Nhiệt độ nóng chảy (°C)
<b>4a</b>	3-NO <sub>2</sub> Ph	15	75	283-285[51]
<b>4b</b>	Ph	15	84	329-334[51]
<b>4c</b>	4-MePh	15	88	320-322[51]
<b>4d</b>	2-OHPh	20	80	311-312
<b>4e</b>	4-OHPh	20	79	304-305
<b>4f</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	15	82	298-299

<b>4g</b>	4-CNPh	15	89	306-307
-----------	--------	----	----	---------

Cơ chế của phản ứng được đề xuất như trình bày trong sơ đồ 3.3. Đầu tiên, arylaldehyde **3a-g** được hoạt hóa bởi acid sẽ tham gia phản ứng với 2-amino-1,4-naphthoquinone để tạo thành trung gian **6**. Trong phản ứng, trung gian **6** và trung gian **7** nằm trong cân bằng. Sau khi tách nước, trung gian **7** chuyển hóa thành trung gian **8**. Trung gian **8** được hoạt hóa bởi acid tiếp tục phản ứng với tetronic acid thu được trung gian **10**. Trung gian **10** tiếp tục chuyển hóa thành trung gian **11** qua quá trình đóng vòng nội phân tử. Chất trung gian **12** là đồng phân hỗ biến của **11**, tham gia quá trình tách nước để thu được các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone **4a-g**.



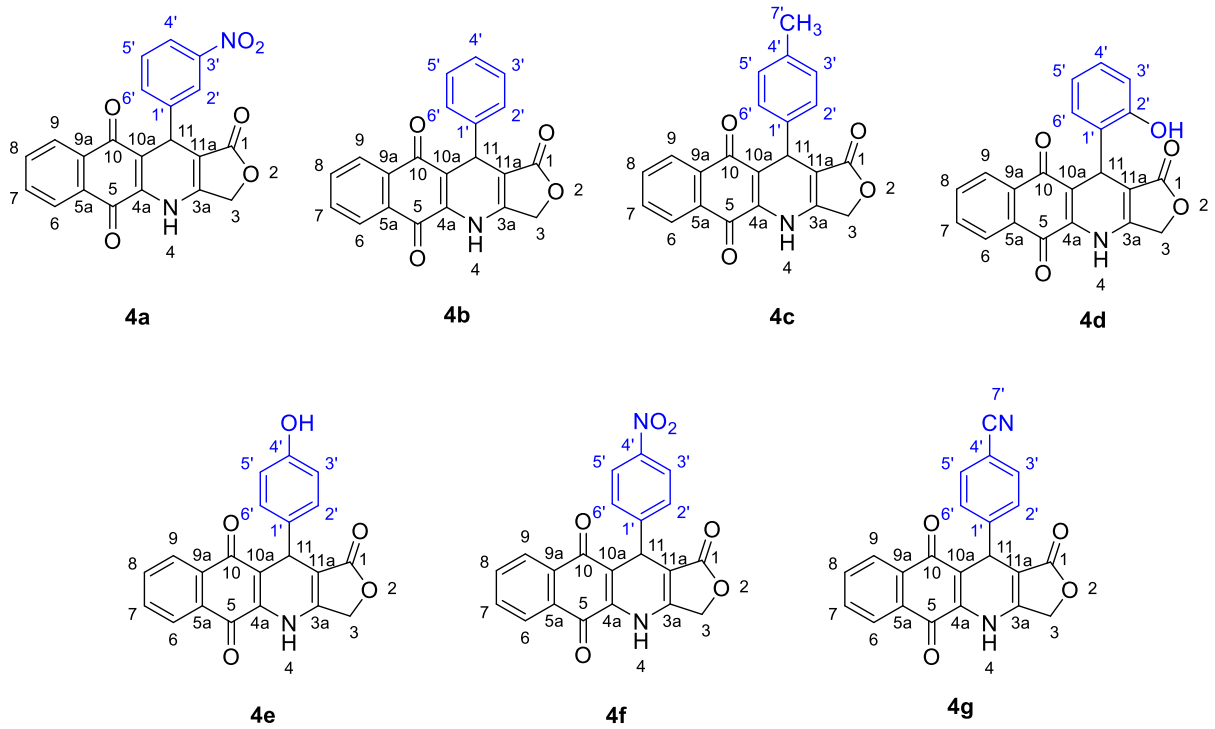
Sơ đồ 3.3: Cơ chế của phản ứng tổng hợp các sản phẩm **4a-4g**

### 3.3. Xác định cấu trúc của các dẫn xuất tổng hợp được

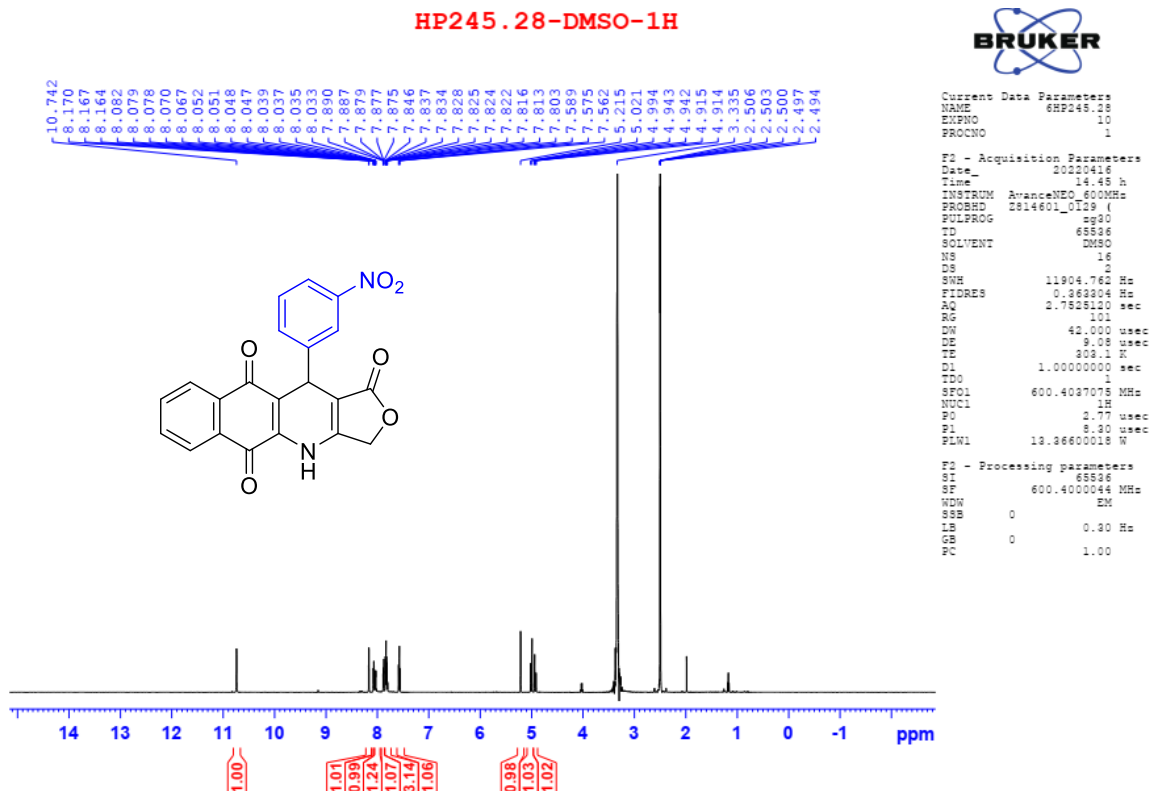
Các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone tổng hợp được được xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ hồng ngoại (IR), phổ NMR ( $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$ -NMR) và HRMS. Dữ liệu phổ của các dẫn xuất **4a-c** được đối chiếu với tài liệu tham khảo [51] và được dẫn ra trong Phụ lục.

#### 3.3.1. Dẫn xuất **4a**

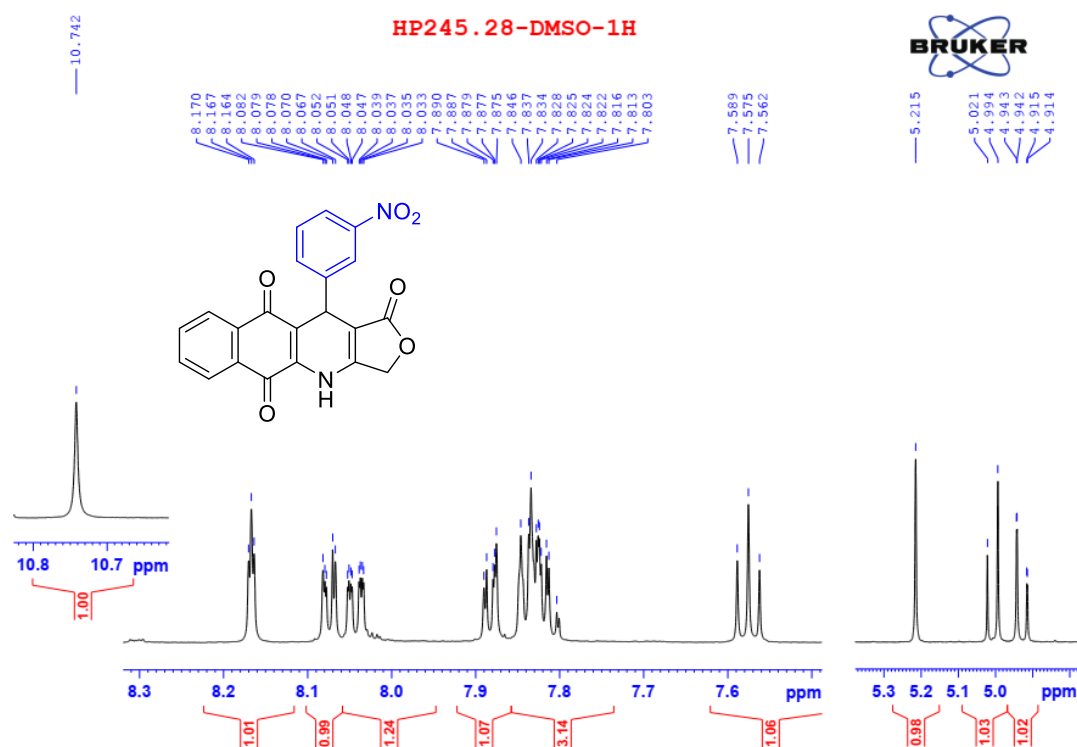
Phổ của hợp chất **4a** xuất hiện đầy đủ 12 proton đặc trưng của dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone bao gồm các tín hiệu của nhóm NH ở  $\delta_{\text{H}}$  10.74 (s, 1H), 6 tín hiệu ở trường thấp của các nhóm methine vòng thơm (8 hydro) và 3 tín hiệu nằm ở trường cao đặc trưng cho nhóm methylene cạnh dị tố và nhóm methine tại vị trí C-11. Đối chiếu với tài liệu tham khảo cho thấy hợp chất **4a** là 11-(3-nitrophenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)trione.



Hình 3.1: Các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone tổng hợp được



Hình 3.2: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất 4a

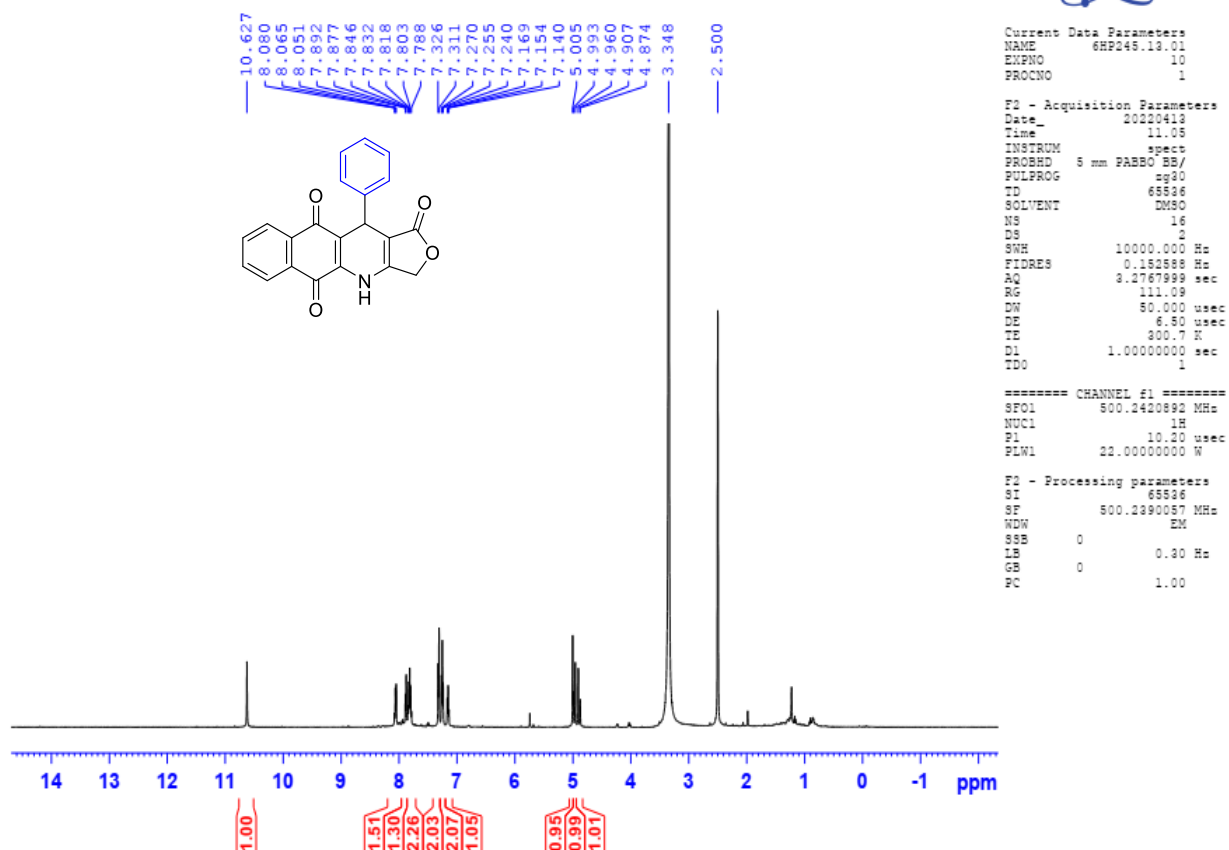


Hình 3.3: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4a**

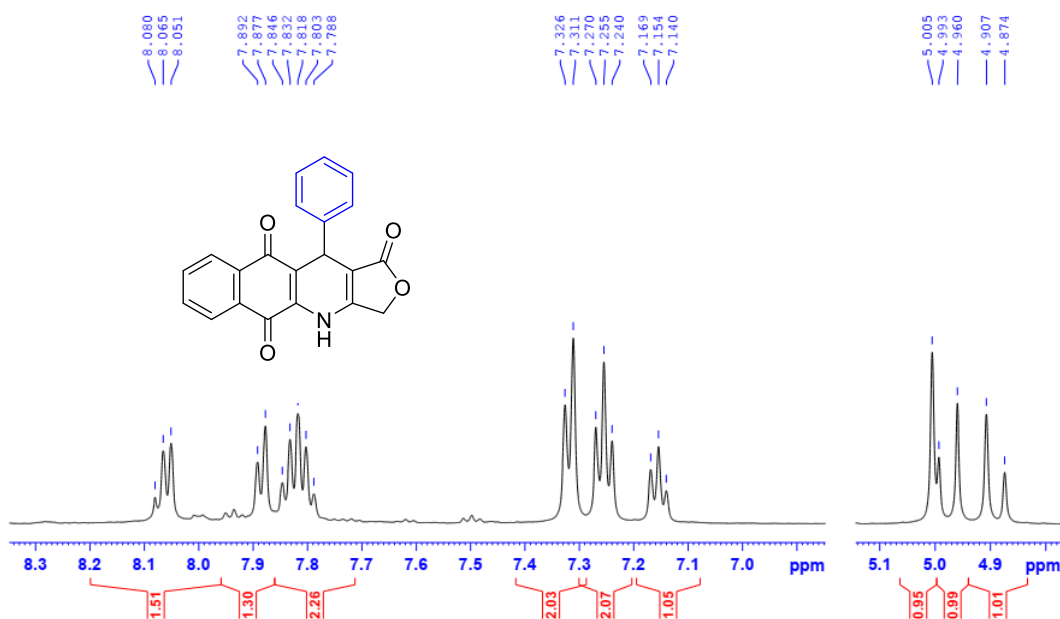
### 3.3.2. Dẫn xuất **4b**

Tương tự, dẫn xuất **4b** cũng xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đặc trưng ví dụ như nhóm NH ( $\delta_{\text{H}}$  10.63, s), 4 proton thơm của vòng naphthoquinone (H-6, H-9, H-8, H-7) ở vị trí  $\delta_{\text{H}}$  8.06 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz, H-6), 7.88 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H-9), và 7.81 (quintet, 2H,  $J = 7.0$  Hz, H-8, H-7), 5 proton thơm của nhóm phenyl (H-2', H-3', H-4', H-5', H-6') ở vị trí  $\delta_{\text{H}}$  7.32 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 7.26 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz) và 7.15 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), proton H-3 của vòng  $\gamma$ -butyrolactone tại  $\delta_{\text{H}}$  4.98 (d,  $J = 16.5$  Hz) và 4.89 (d,  $J = 16.5$  Hz). Ngoài ra, tín hiệu singlet tại  $\delta_{\text{H}}$  5.00 (s) đại diện cho proton H-11. Qua so sánh các tín hiệu, dẫn xuất **4b** được xác định là 11-(phenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)trione.

HP245.13.01-DMSO-1H

Hình 3.4: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4b**

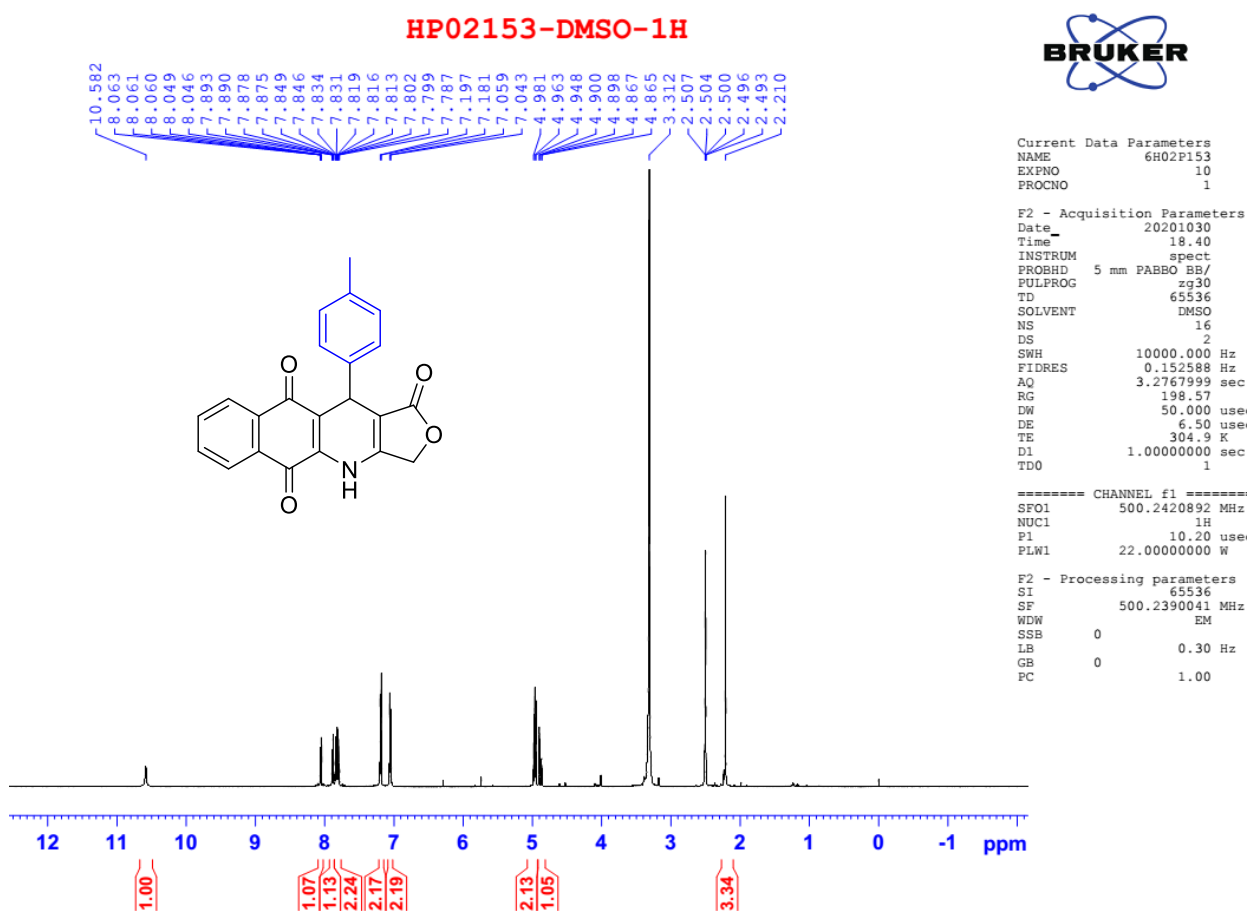
HP245.13.01-DMSO-1H

Hình 3.5: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4b**



### 3.3.3. Dẫn xuất 4c

Dẫn xuất **4c** có các tín hiệu phổ ở độ chuyển dịch tương tự dẫn xuất **4b**. Sự xuất hiện của nhóm thế para-methyl trên vòng phenyl ở C-11 thể hiện ở tín hiệu  $\delta_H$  2.21 (s) và 2 tín hiệu của 4 proton vòng thơm ( $\delta_H$  7.19, d,  $J = 8.0$  Hz và 7.05, d,  $J = 8.0$  Hz) khác biệt với phổ  $^1\text{H-NMR}$  của 2 dẫn xuất **4a** và **4b**. Qua tra cứu tài liệu tham khảo xác định dẫn xuất **4c** là 11-(4-methylphenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione.

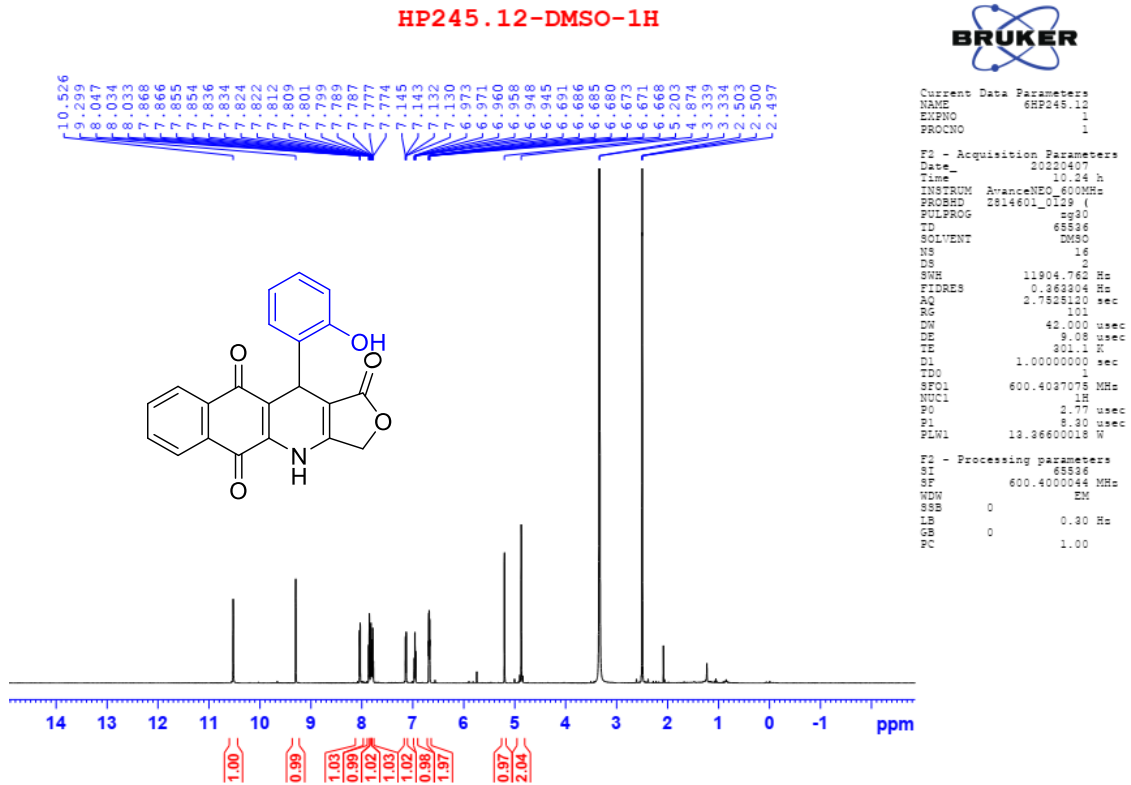


Hình 3.6: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4c**

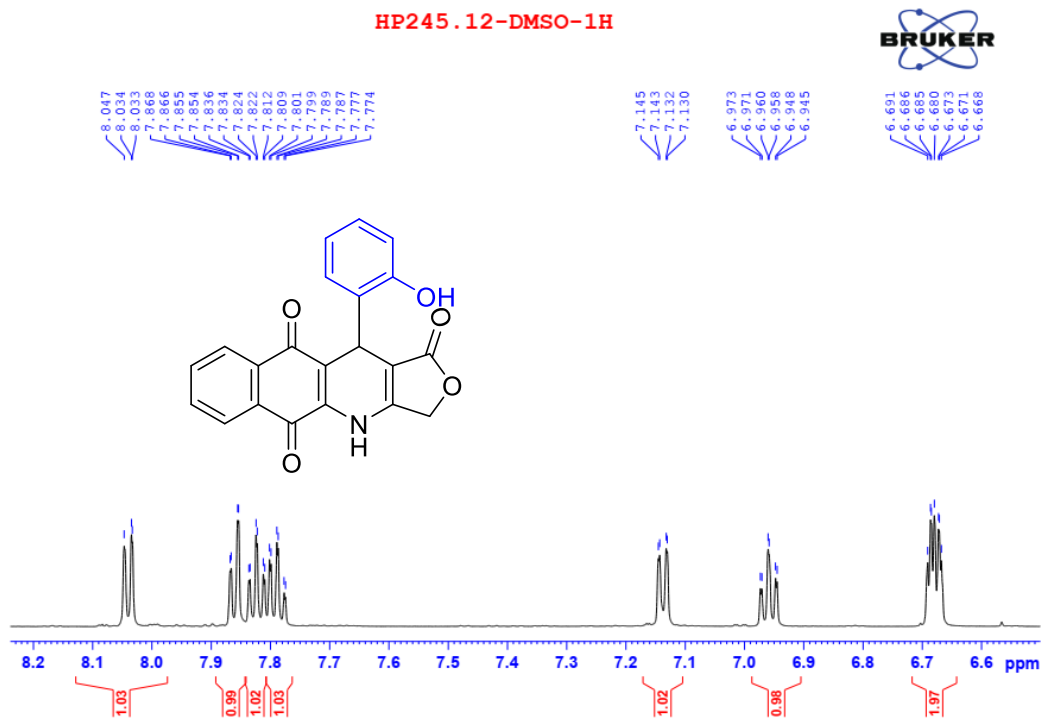
### 3.3.4. Dẫn xuất 4d

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4d** có tổng cộng 11 tín hiệu bao gồm 9 tín hiệu ở vùng trường thấp và 2 tín hiệu ở vùng trường cao. Tín hiệu đặc trưng của nhóm NH xuất hiện ở  $\delta_H$  10.52 (s). So với các hợp chất **4a-c**, hợp chất **4d** có thêm tín hiệu của proton ở  $\delta_H$  9.29 (s) được dự đoán cho nhóm hydroxy ở vị trí C-2' trên vòng phenyl. Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của dẫn xuất **4d** có đầy đủ tín hiệu của 21 carbon bao gồm 3 tín hiệu ở  $\delta_C$  182.03, 179.81, 171.16 của 3 nhóm carbonyl, 16 carbon  $\text{sp}^2$  và 2 tín hiệu carbon ở  $\delta_C$  65.84 (oxymethylene) và 30.86 (C-11, methine).

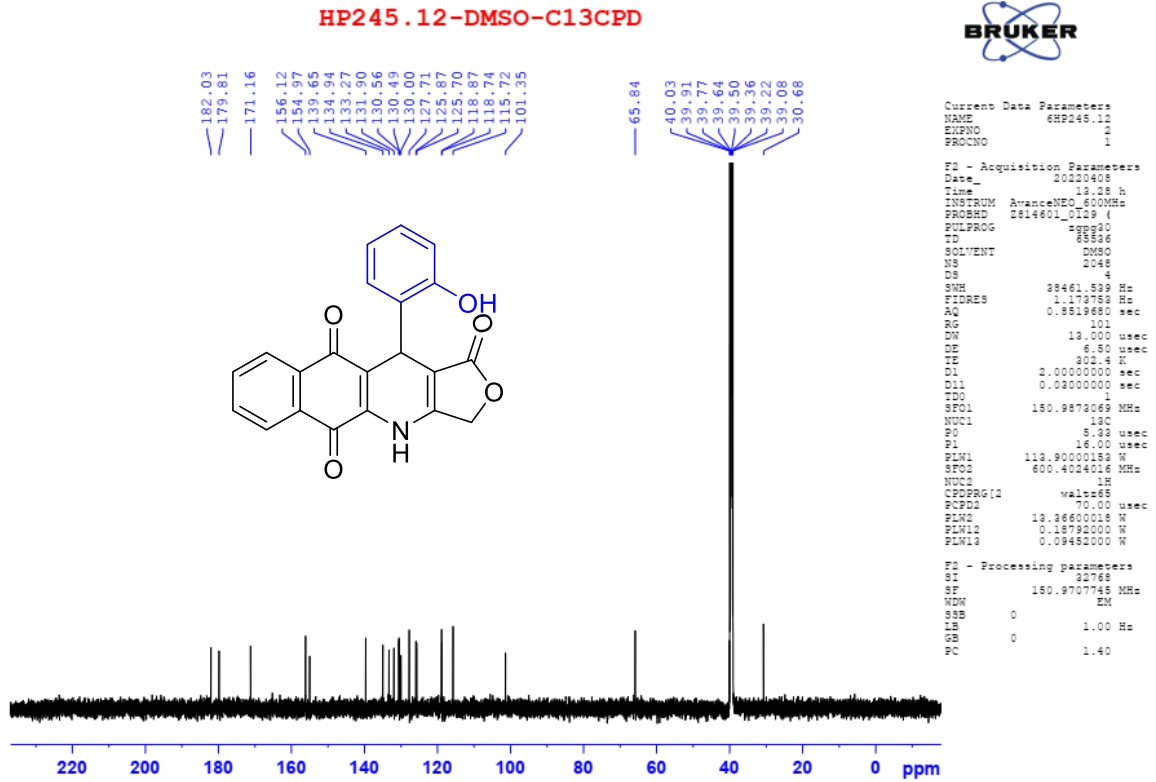
Khối lượng phân tử của hợp chất được xác định bằng phương pháp khối phổ phân giải cao HR-ESI-MS, với pic ion phân tử  $m/z$   $[M + Na]^+$  382.067 (tính toán cho công thức phân tử  $C_{21}H_{13}NO_5Na^+$  382.0686).



Hình 3.7: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4d**



Hình 3.8: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4d**



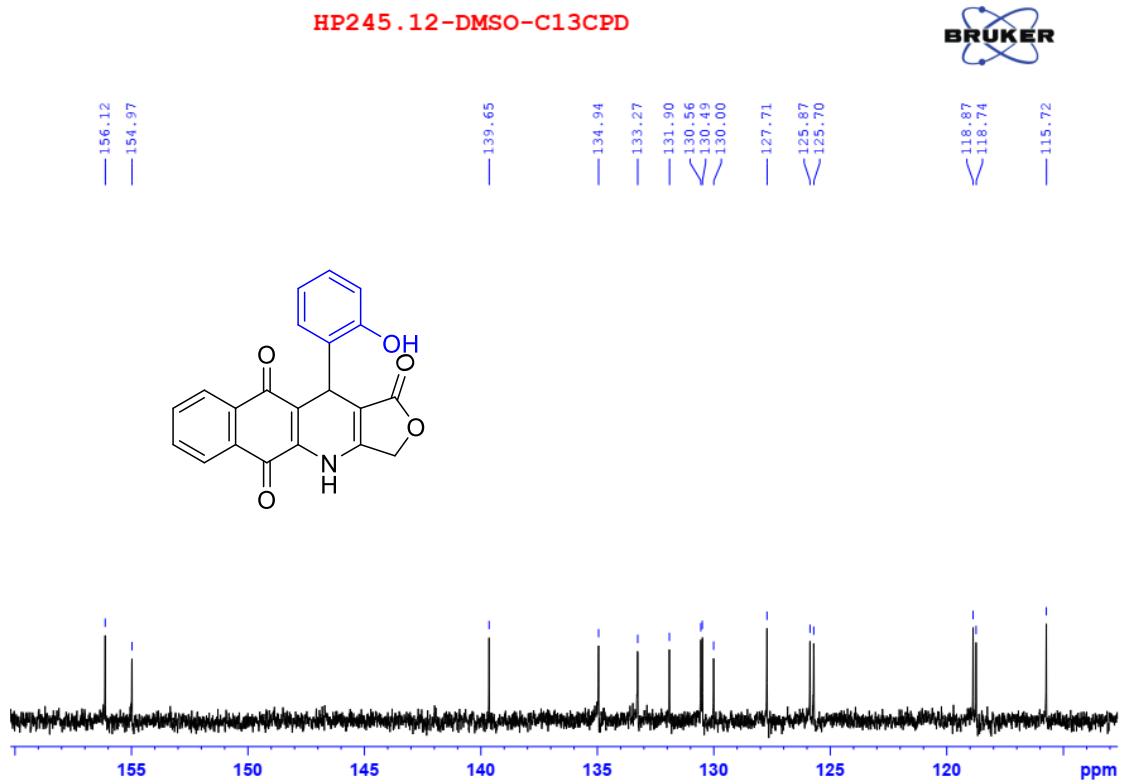
```

Current Data Parameters
NAME      6HP245.12
EXPNO    1
PROCNO   1

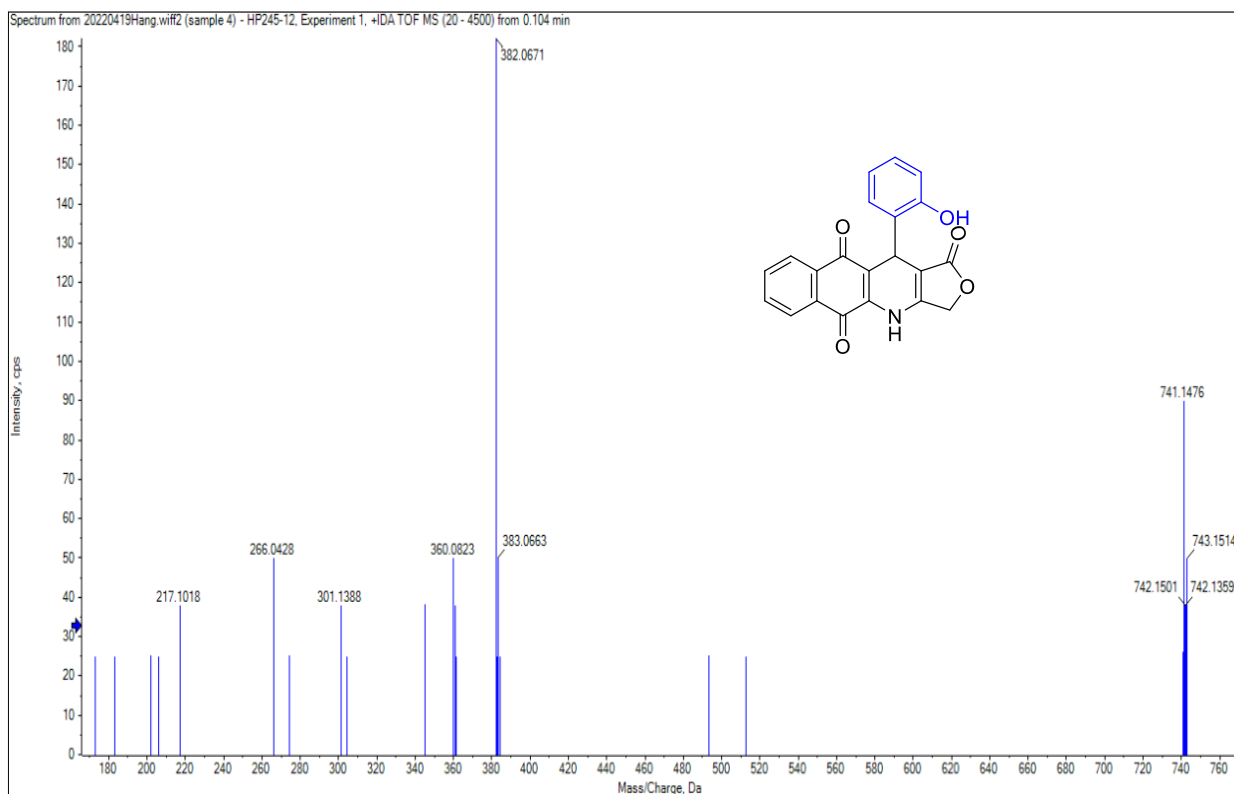
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20200408
Time      13.28 h
INSTRUM  Avance NEO 600MHz
PROBHD   zgpg30
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        2048
DS         4
SWH       20461.539 Hz
FIDRES    1.173758 Hz
AQ        0.8519680 sec
RG         101
DM         13.0000 usec
DE         6.50 usec
TE        303.2 K
D1        2.0000000 sec
D11       0.0300000 sec
TDO       1
SFO1     150.9873069 MHz
NUC1      13C
PC        6.33 usec
PL        16.00 usec
PLW1     113.90000189 W
SFO2     600.4014016 MHz
NUC2      1H
CPOPRG2  waltz16
PCPD2    70.00 usec
P1PD     13.86600018 W
PLW2     0.187920000 W
PLW12    0.094520000 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        150.9707745 MHz
WDW       EM
SSB       0
GB        0
PC        1.40
  
```

Hình 3.9: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dẫn xuất **4d**



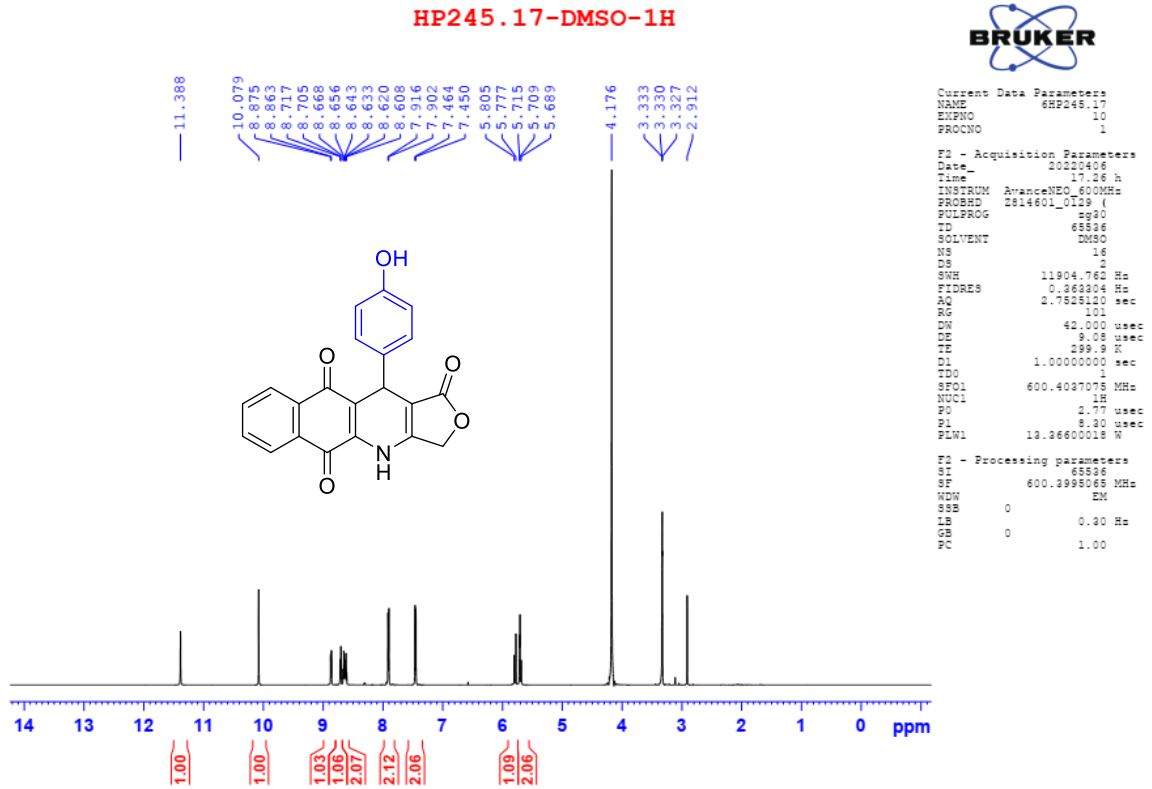
Hình 3.10: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR giãn của dẫn xuất **4d**



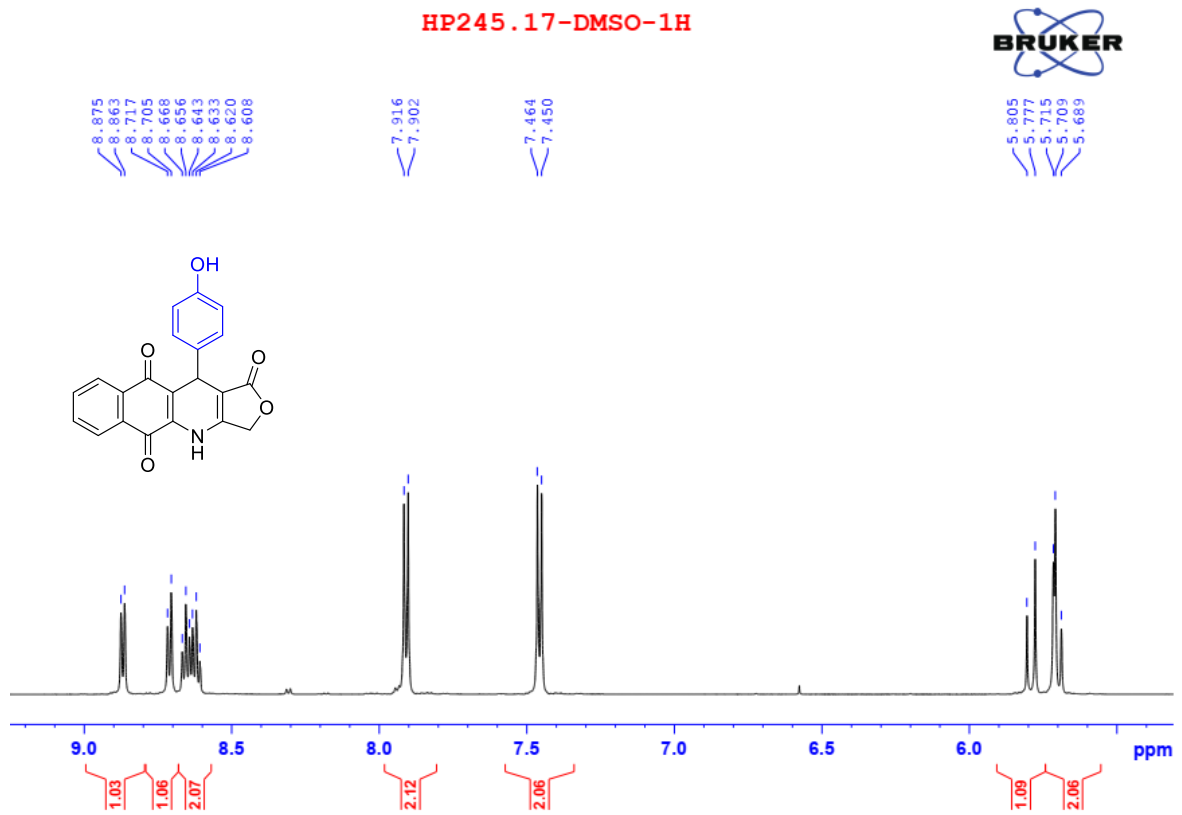
Hình 3.11: Phổ HR-ESI-MS của dẫn xuất **4d**

### 3.3.5. Dẫn xuất **4e**

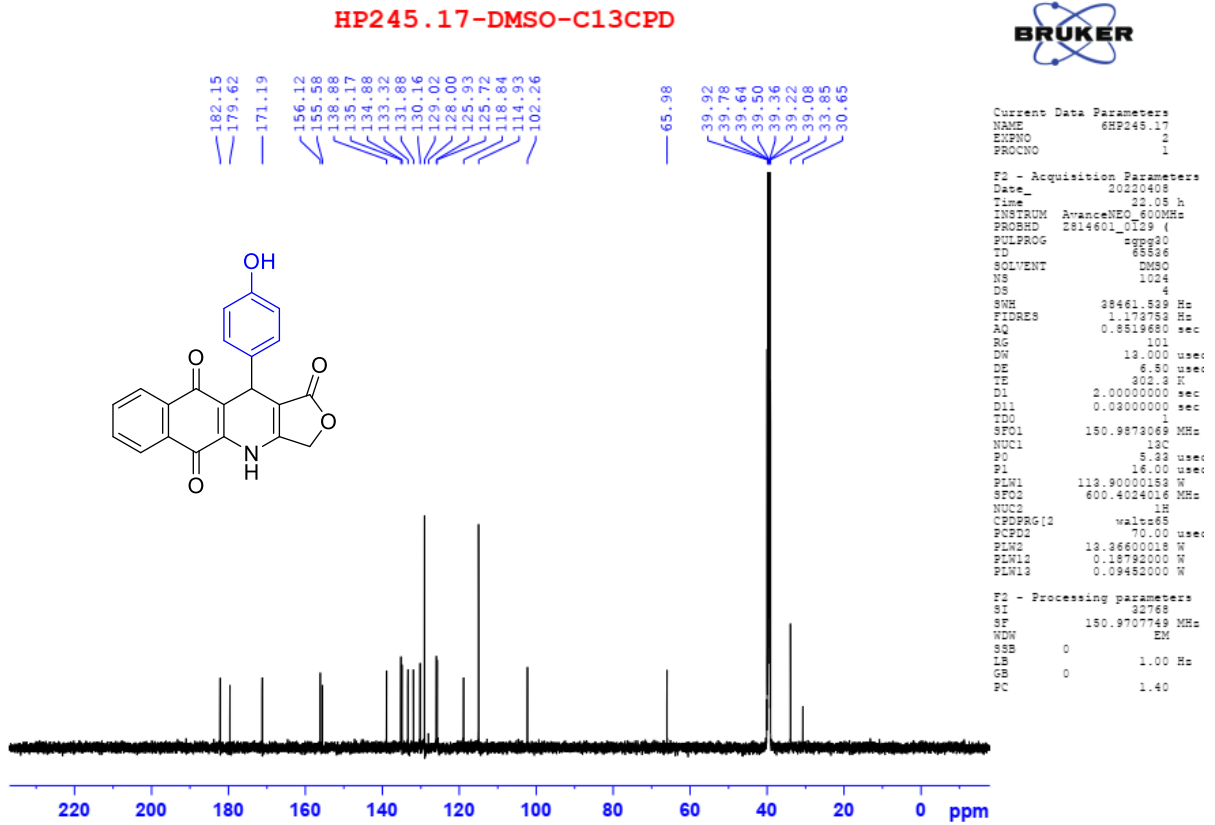
Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4e** có tổng cộng 11 tín hiệu bao gồm 9 tín hiệu ở vùng trường thấp và 2 tín hiệu ở vùng trường cao tương tự như dẫn xuất **4d**. Tín hiệu ở  $\delta_{\text{H}}$  11.39 (s) đặc trưng cho nhóm NH và  $\delta_{\text{H}}$  10.08 (s) được dự đoán cho nhóm hydroxy ở vị trí C-4' trên vòng phenyl. Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của dẫn xuất **4e** có đầy đủ tín hiệu của 21 carbon bao gồm 3 tín hiệu ở  $\delta_{\text{C}}$  182.15, 179.62, 171.19 của 3 nhóm carbonyl, 16 carbon  $\text{sp}^2$  và 2 tín hiệu carbon ở  $\delta_{\text{C}}$  65.98 (oxymethylene) và 30.65 (C-11, methine). Khối lượng phân tử của hợp chất được xác định bằng phương pháp khối phổ phân giải cao HR-ESI-MS, với pic ion phân tử  $m/z$   $[\text{M} - \text{H}]^-$  358.0618 (tính toán cho công thức phân tử  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{NO}_5^-$  358.0720).



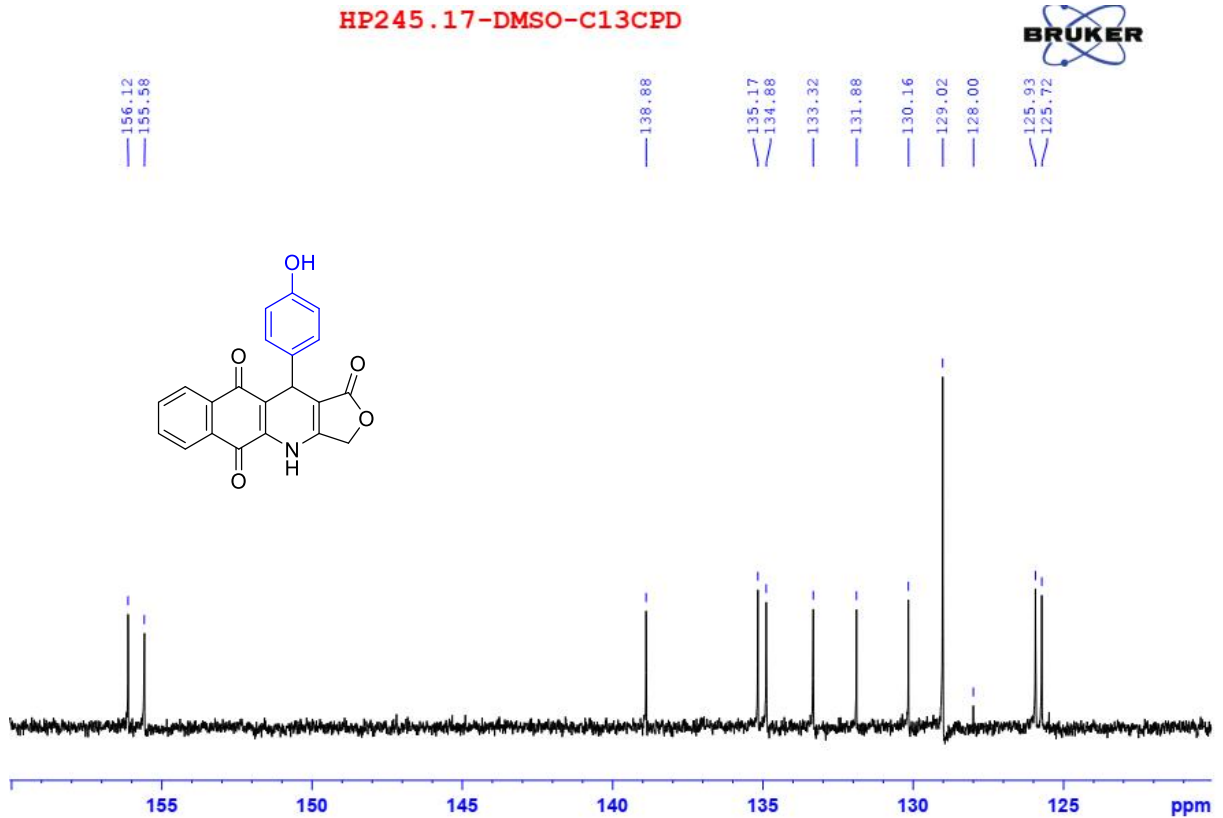
Hình 3.12: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4e**



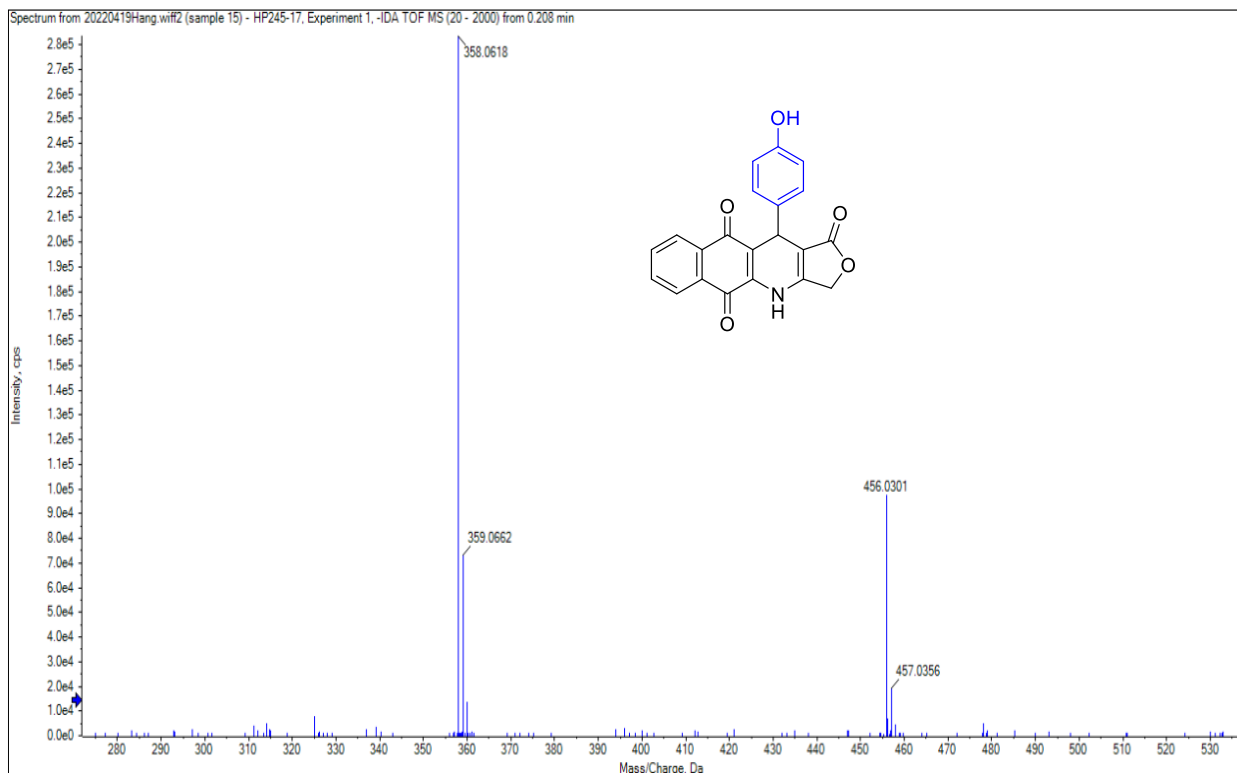
Hình 3.13: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4e**



Hình 3.14: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dẫn xuất **4e**



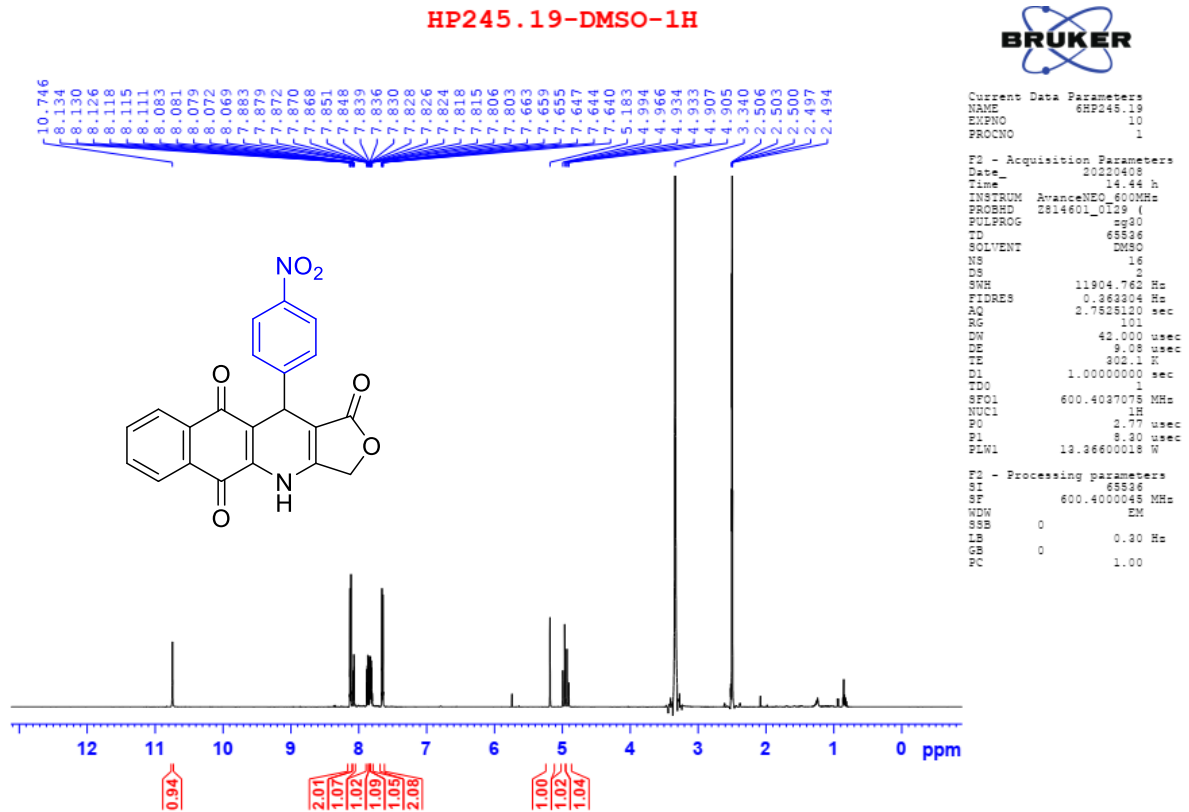
Hình 3.15: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR giãn của dẫn xuất **4e**



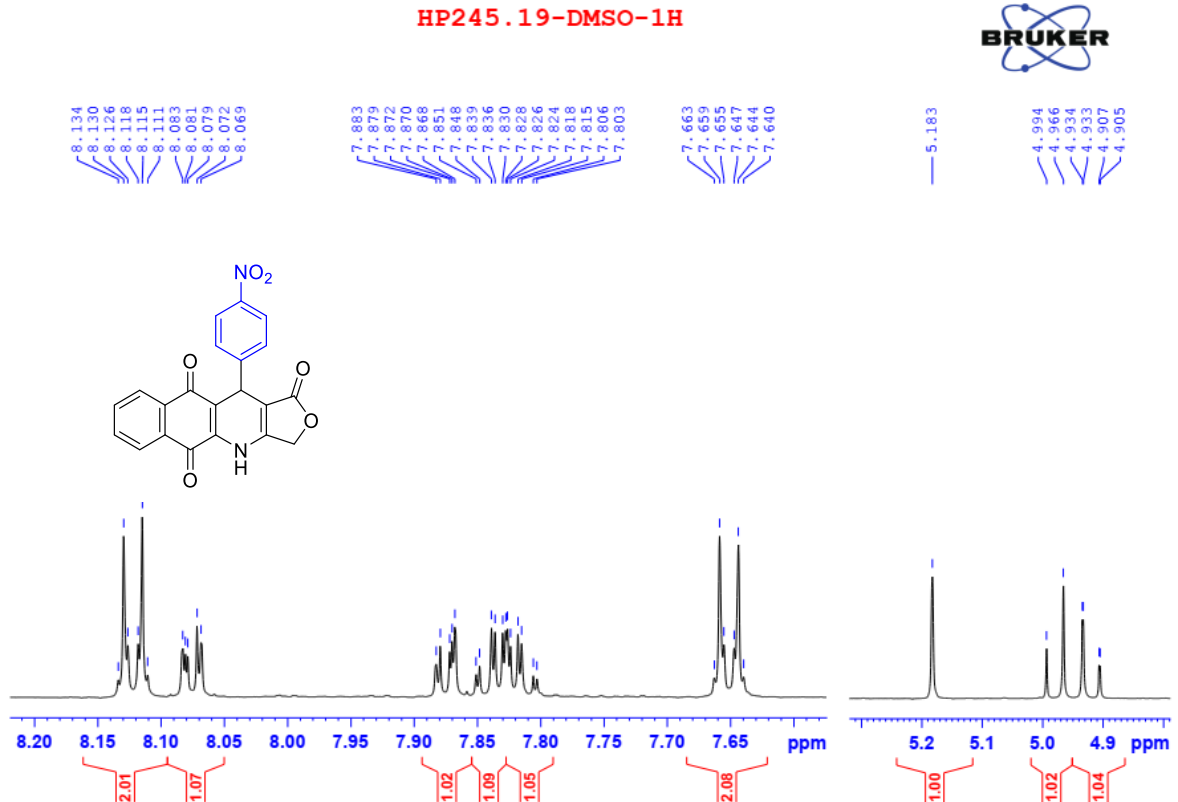
Hình 3.16: Phổ HR-ESI-MS của dẫn xuất **4e**

### 3.3.6. Dẫn xuất **4f**

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4f** có tổng cộng 10 tín hiệu bao gồm 8 tín hiệu ở vùng trường thấp và 3 tín hiệu ở vùng trường cao tương tự như dẫn xuất **4a**. Tín hiệu đặc trưng của nhóm NH xuất hiện ở  $\delta_{\text{H}}$  10.74 (s). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của dẫn xuất **4f** có đầy đủ tín hiệu của 21 carbon bao gồm 3 tín hiệu ở  $\delta_{\text{C}}$  182.02, 179.36, 170.93 của 3 nhóm carbonyl, 16 carbon  $\text{sp}^2$  và 2 tín hiệu carbon ở  $\delta_{\text{C}}$  66.25 (oxymethylene) và 35.48 (C-11, methine). Khối lượng phân tử của hợp chất được xác định bằng phương pháp khối phổ phân giải cao HR-ESI-MS, với pic ion phân tử  $m/z$   $[\text{M} - \text{H}]^-$  387.0513 (tính toán cho công thức phân tử  $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6^-$  387.0622).

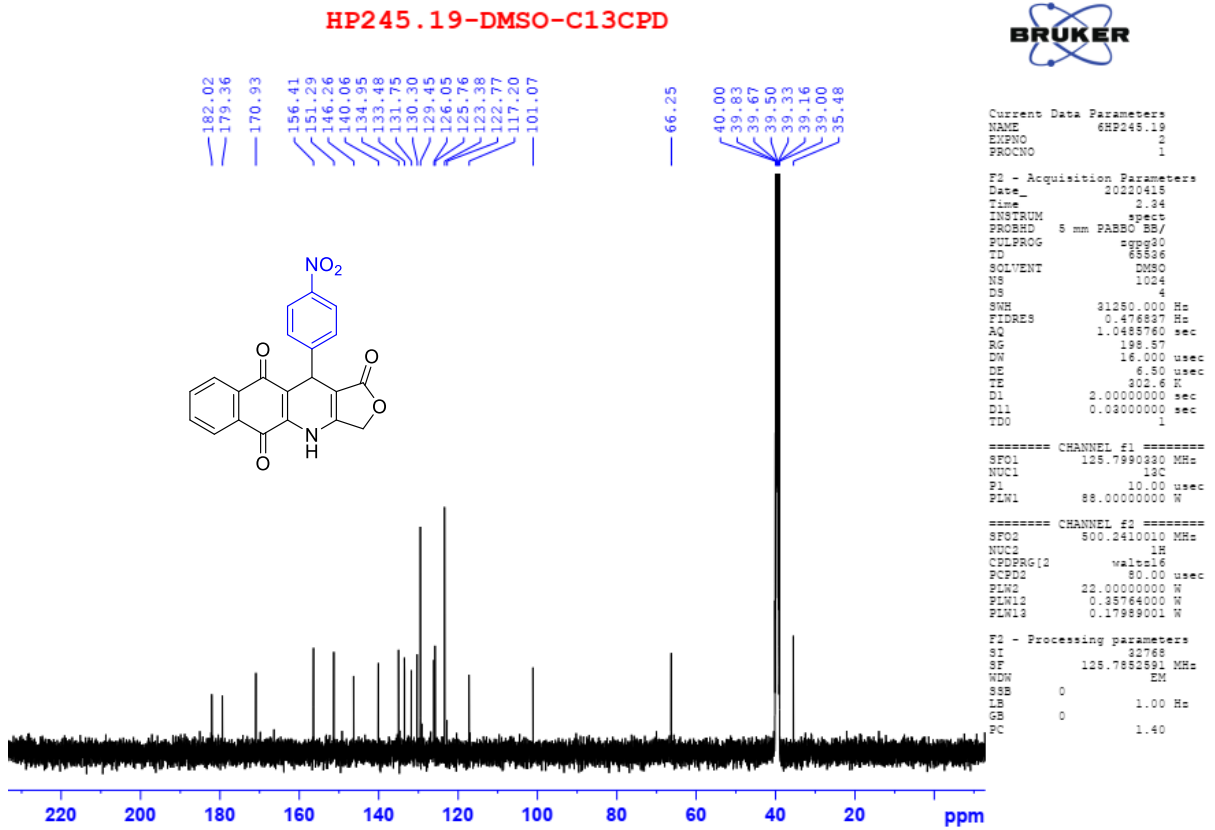


Hình 3.17: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4f**

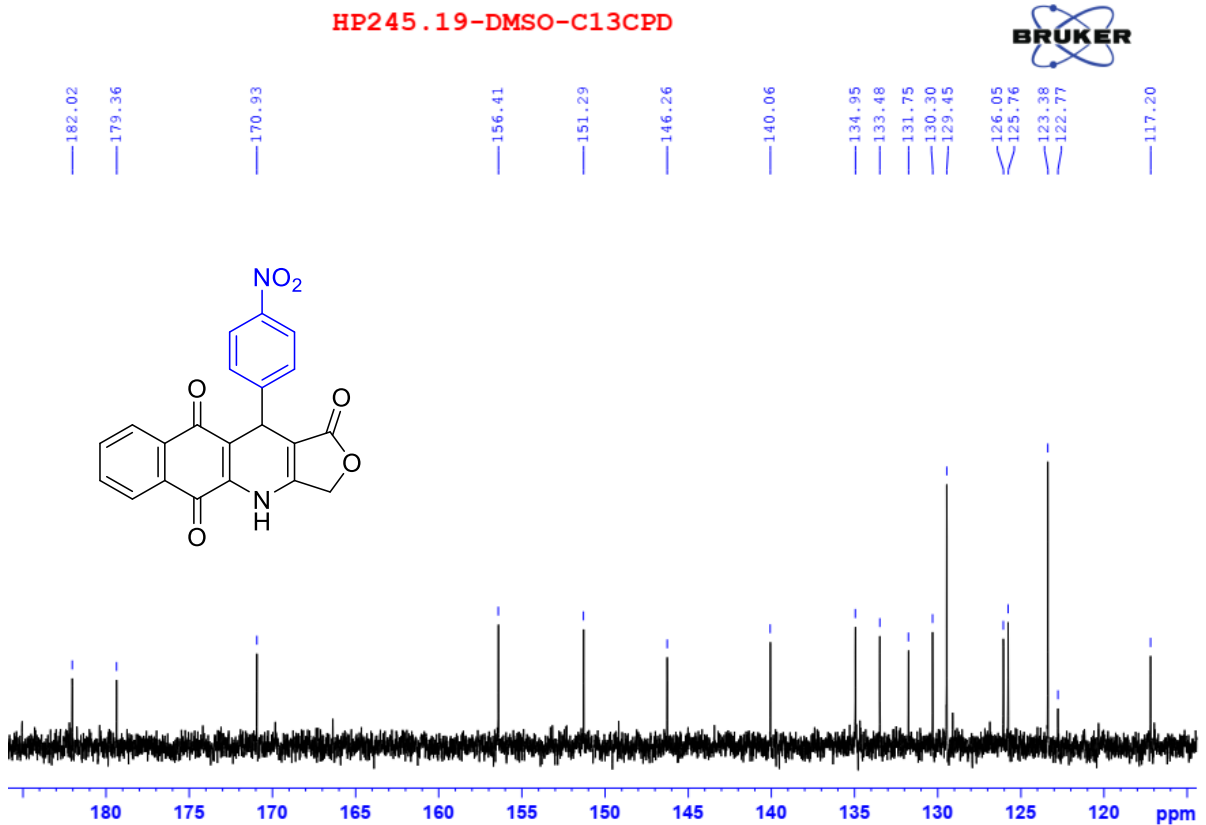


Hình 3.18: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4f**

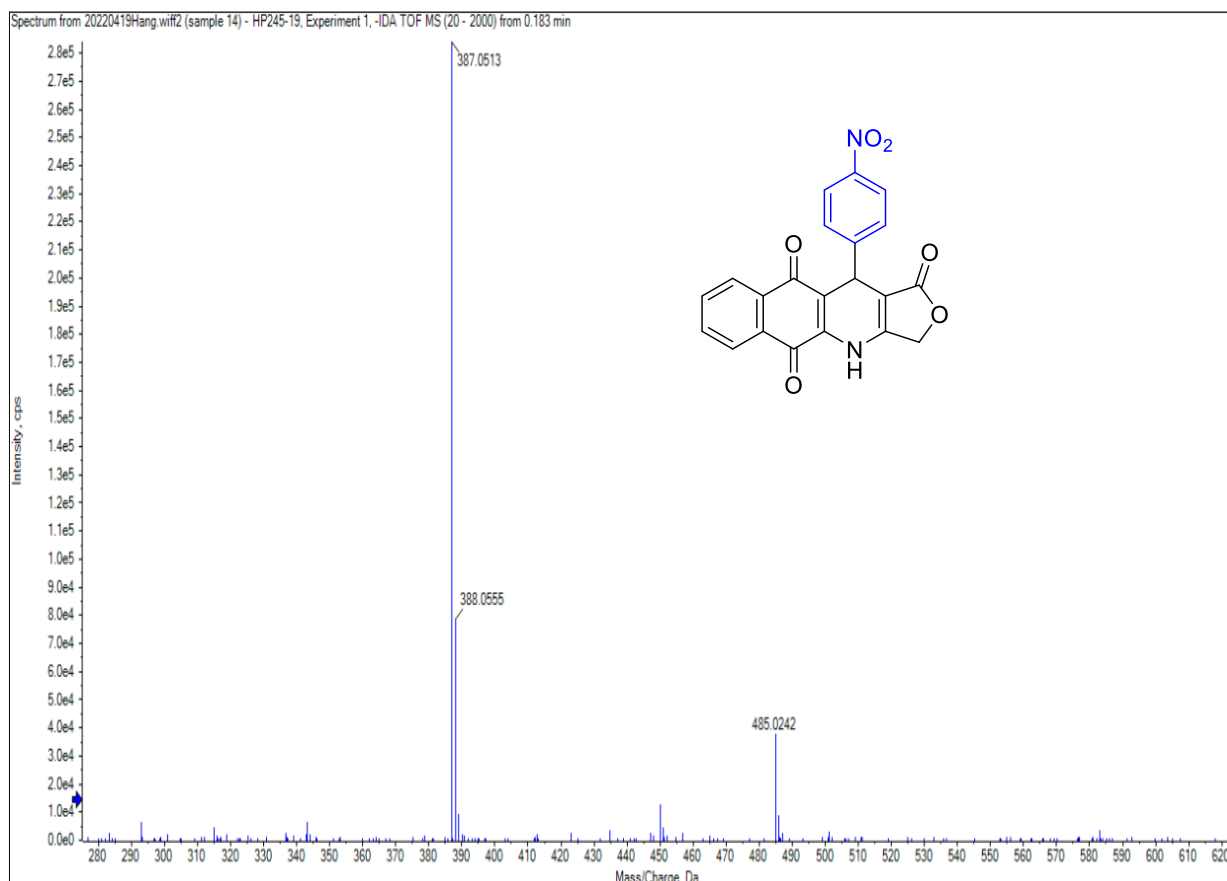




Hình 3.19: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dẫn xuất **4f**



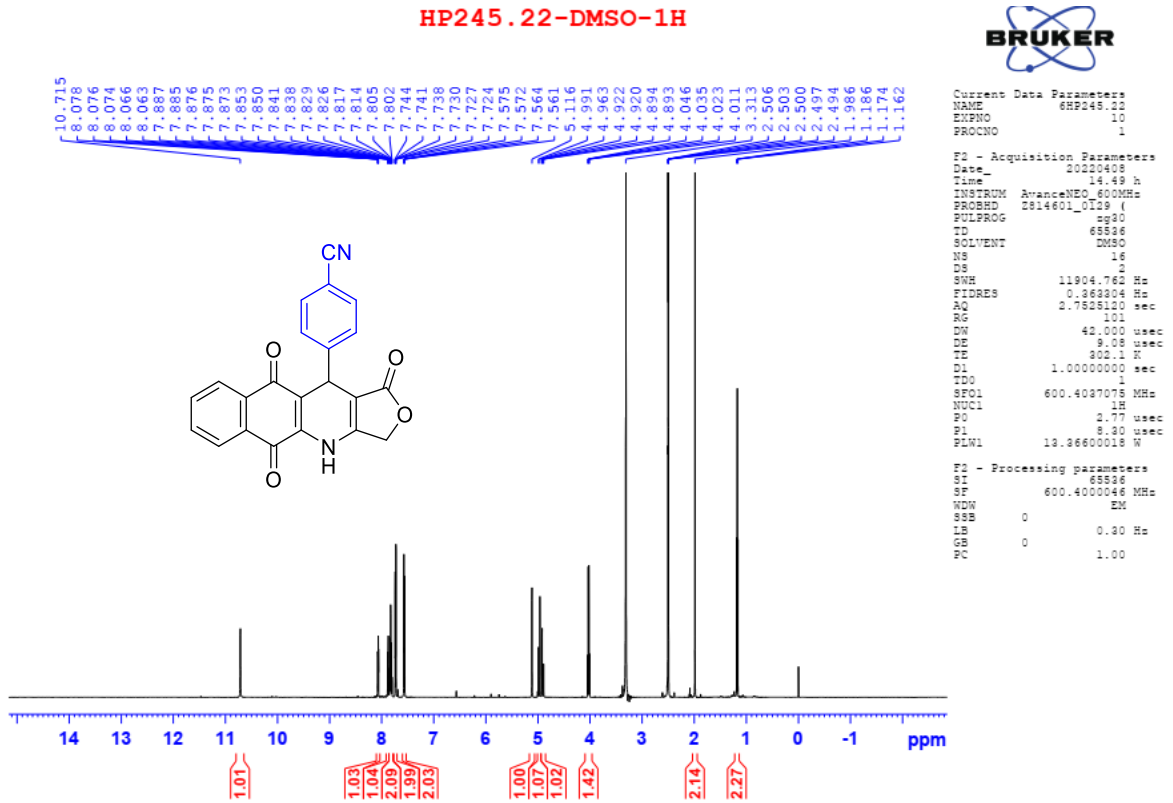
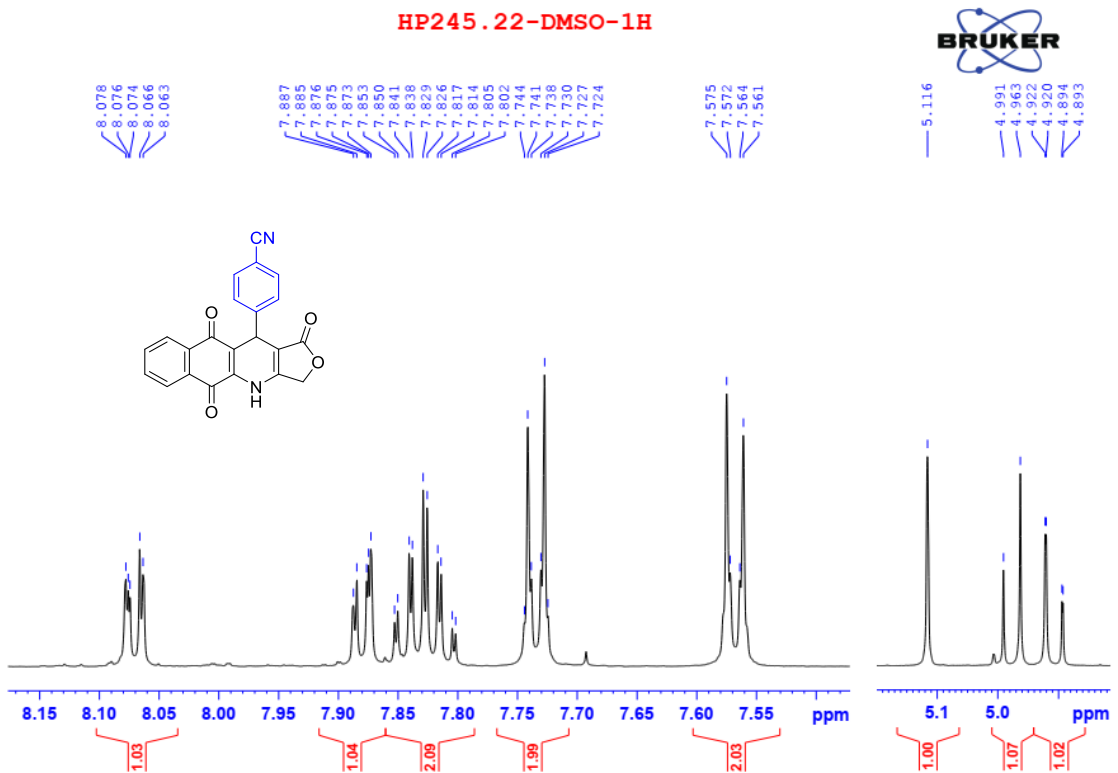
Hình 3.20: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR giãn của dẫn xuất **4f**

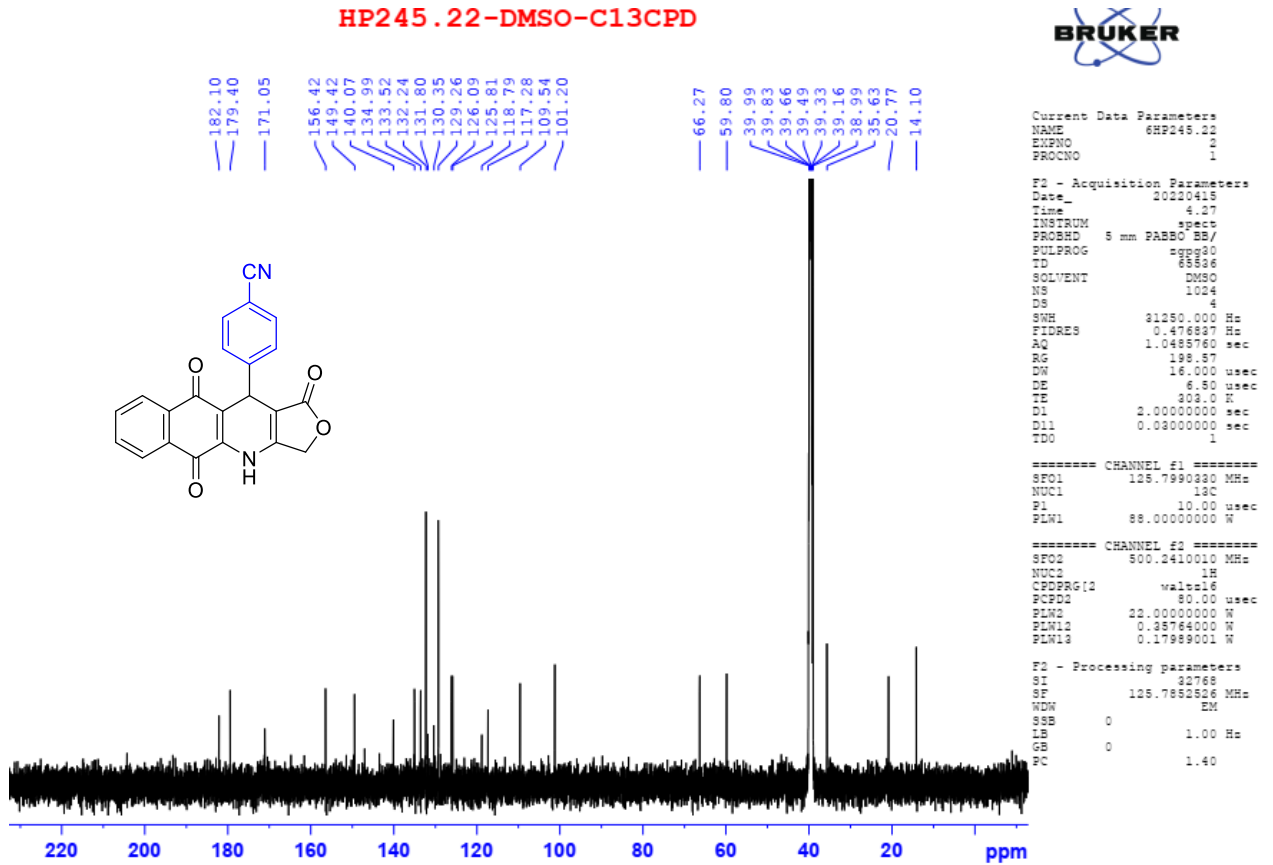


Hình 3.21: Phổ HR-ESI-MS của dẫn xuất **4f**

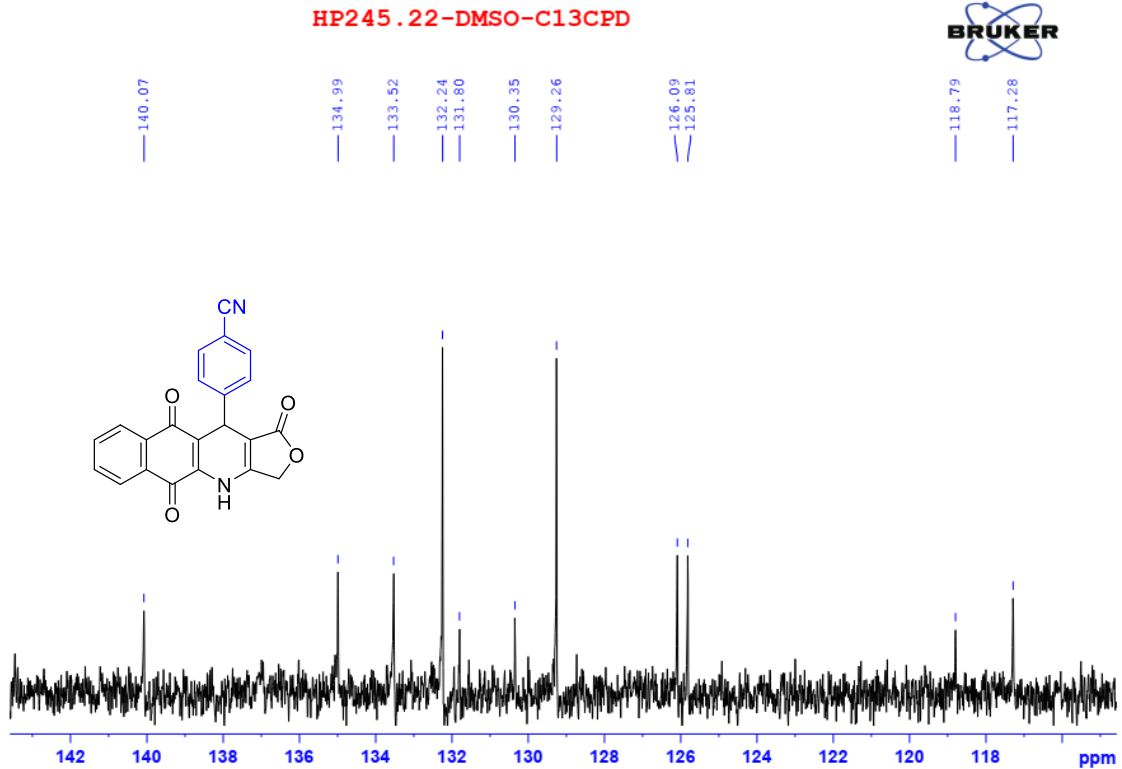
### 3.3.7. Dẫn xuất **4g**.

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4g** có đầy đủ các tín hiệu của 12 proton bao gồm tín hiệu của nhóm NH xuất hiện ở  $\delta_{\text{H}}$  10.74 (s), 8 proton của vòng thơm trong khoảng  $\delta_{\text{H}}$  8.07-7.56 và 3 tín hiệu ở vùng trường cao của proton H-3 ( $\delta_{\text{H}}$  4.98, d,  $J = 16.8$  Hz và  $\delta_{\text{H}}$  4.91, dd,  $J = 1.2, 16.8$  Hz) và H-11 ( $\delta_{\text{H}}$  5.11, s). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của dẫn xuất **4g** có đầy đủ tín hiệu của 22 carbon bao gồm 3 tín hiệu ở  $\delta_{\text{C}}$  182.10, 179.40, 171.05 của 3 nhóm carbonyl, 16 carbon  $\text{sp}^2$ , 1 carbon  $\text{sp}$  của nhóm nitrile và 2 tín hiệu carbon ở  $\delta_{\text{C}}$  66.27 (oxymethylene) và 35.63 (C-11, methine).

Hình 3.22: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4g**Hình 3.23: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4g**



Hình 3.24: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dẫn xuất **4g**



Hình 3.25: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR giãn của dẫn xuất **4g**

### 3.4. Kết quả gây độc tế bào ung thư của các dẫn xuất tổng hợp được

Bảng 3.3: Kết quả gây độc các dòng tế bào KB, HepG2, MCF7, A549, SK-Lu-1, Hek-293 của dẫn xuất **4a-4g**

Hợp chất	IC <sub>50</sub> (μM)					
	KB	HepG2	MCF7	A549	SK-Lu-1	Hek-293
<b>4a[51]</b>	<b>1.16 ± 0.01</b>	<b>&lt; 0.039</b>	<b>2.19 ± 0.02</b>	NA	<b>&lt; 0.039</b>	<b>1.47 ± 0.04</b>
<b>4b[51]</b>	<b>1.54 ± 0.01</b>	<b>&lt; 0.044</b>	<b>1.98 ± 0.04</b>	NA	<b>&lt; 0.044</b>	<b>1.34 ± 0.01</b>
<b>4c[51]</b>	> 2.50	2.24 ± 0.01	> 2.50	NA	<b>1.65 ± 0.03</b>	> 20
<b>4d</b>	<b>0.57 ± 0.02</b>	<b>0.63 ± 0.02</b>	<b>1.61 ± 0.03</b>	<b>0.43 ± 0.01</b>	NA	<b>2.03 ± 0.06</b>
<b>4e</b>	> 2.50	> 2.50	2.23 ± 0.06	1.59 ± 0.03	NA	6.46 ± 0.15
<b>4f</b>	> 2.50	> 2.50	> 2.50	1.12 ± 0.04	NA	7.17 ± 0.16
<b>4g</b>	> 2.50	> 2.50	> 2.50	2.03 ± 0.05	NA	> 20
Elt	1.15 ± 0.01	1.51 ± 0.05	1.82 ± 0.03	1.60 ± 0.02	1.54 ± 0.03	6.18 ± 0.11

Elt: Ellipticine

NA: Không được phân tích

Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất cho thấy tất cả các dẫn xuất đều thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với hầu hết các dòng tế bào ung thư, thậm chí một số dẫn chất thể hiện hoạt tính vượt trội hơn so với chất đối chứng ellipticine. Hai hợp chất **4a** và **4b** thể hiện hoạt tính gây độc vượt trội với các dòng tế bào HepG2 và SK-Lu-1 với giá trị IC<sub>50</sub> < 0.44 μM. Bên cạnh đó, hợp chất **4d** cũng thể hiện khả năng gây độc đáng chú ý đối với ba dòng tế bào KB, HepG2 và A549 với giá trị IC<sub>50</sub> lần lượt là 0.57, 0.63 và 0.43 μM. Các hợp chất **4d**, **e**, **f**, **g** cũng thể hiện hoạt tính gây độc cao trên các dòng tế bào ung thư phổi A549 với giá trị IC<sub>50</sub> trong khoảng 0.43 đến 2.03 μM. Dựa trên kết quả thu được, hợp chất **4a** và **4b** được chứng minh là hai hợp chất thể hiện khả năng gây độc chọn lọc trên tế bào ung thư HepG2 và SK-Lu-1.

## KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Những kết quả trình bày ở trên dẫn đến những kết quả sau:

- Nghiên cứu đã thực hiện thành công mục tiêu đặt ra là tổng hợp được 7 dẫn xuất podophyllotoxin trong đó có 4 dẫn xuất mới.
- Nghiên cứu sử dụng phương pháp tổng hợp mới từ 3 thành phần với hiệu suất tương đương hoặc cao hơn so với phương pháp tổng hợp 4 thành phần đã được công bố.
- Nghiên cứu sử dụng phản ứng đa thành phần có sự hỗ trợ của vi sóng, từ đó giảm thời gian thực hiện phản ứng, đơn giản hóa quy trình phản ứng.
- Đã xác định được cấu trúc của các dẫn xuất này.
- Đã thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào của 7 dẫn xuất trên các dòng tế bào KB, HepG2, MCF7, A549, SK-Lu-1, Hek-293. Trong đó các dẫn xuất **4a**, **4b** và **4d** thể hiện hoạt tính đáng chú ý trên các dòng tế bào nghiên cứu.

Nghiên cứu cũng đặt ra một số vấn đề như sau:

- Tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin khác chứa các nhóm thế khác nhau trên vòng phenyl tại C-11 nhằm nghiên cứu ảnh hưởng của các nhóm thế đến hiệu suất của quá trình tổng hợp và hoạt tính của các dẫn xuất.
- Nghiên cứu quy trình tổng hợp thay thế nhóm *N*-H thành *N*-alkyl, *N*-aryl, *N*-alkenyl nhằm đa dạng các dẫn xuất có thể thu được.

## DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Assaraf, Y. G.; Brozovic, A.; Goncalves, A. C.; Jurkovicova, D.; Line, A.; Machuqueiro, M.; Saponara, S.; Sarmiento-Ribeiro, A. B.; Xavier, C. P. R.; Vasconcelos, M. H., The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer. *Drug Resist Updat* **2019**, *46*, 100645.
2. Bukowski, K.; Kciuk, M.; Kontek, R., Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci* **2020**, *21* (9).
3. Ruan, T.; Liu, W.; Tao, K.; Wu, C., A review of research progress in multidrug-resistance mechanisms in gastric cancer. *Onco Targets Ther* **2020**, *13*, 1797-1807.
4. Hamidreza Ardalani, A. A., Majid Ghayour-Mobarhan<sup>2</sup>, Podophyllotoxin: a novel potential natural anticancer agent. *Avicenna J. Phytomedicine*. **2017**, *7* (4), 285-294.
5. Fan, H. Y.; Zhu, Z. L.; Xian, H. C.; Wang, H. F.; Chen, B. J.; Tang, Y. J.; Tang, Y. L.; Liang, X. H., Insight into the molecular mechanism of podophyllotoxin derivatives as anticancer drugs. *Front Cell Dev Biol* **2021**, *9*, 709075.
6. Kumar, A.; Kumar, V.; Alegria, A. E.; Malhotra, S. V., Synthetic and application perspectives of azapodophyllotoxins: alternative scaffolds of podophyllotoxin. *Curr Med Chem* **2011**, *18* (25), 3853-70.
7. Shah, Z.; Gohar, U. F.; Jamshed, I.; Mushtaq, A.; Mukhtar, H.; Zia-Ul-Haq, M.; Toma, S. I.; Manea, R.; Moga, M.; Popovici, B., Podophyllotoxin: History, recent advances and future prospects. *Biomolecules* **2021**, *11* (4).
8. GM., C., The development and causes of cancer. In *The Cell: A Molecular Approach.*, 2nd edition ed.; Sunderland (MA): Sinauer Associates: 2000.
9. TEAM, W.; NCD Management-Screening, D. a. T., Vietnam: Cancer country profile. World Health Organization, 2020.
10. Canel, C.; Moraes, R. M.; Dayan, F. E.; Ferreira, D., Podophyllotoxin. *Phytochemistry* **2000**, *54* (2), 115-120.
11. Valerian, P., The active constituents of podophyllotoxin. *Pharm. J. Trans.* **1881**, *12*, 217-218.
12. Linnaeus, C., *Species Plantrum*. Salvius: Stockholm, Sweden, 1753.
13. Yu, X.; Che, Z.; Xu, H., Recent advances in the chemistry and biology of Podophyllotoxins. *Chemistry* **2017**, *23* (19), 4467-4526.
14. Zhao, W.; Cong, Y.; Li, H. M.; Li, S.; Shen, Y.; Qi, Q.; Zhang, Y.; Li, Y. Z.; Tang, Y. J., Challenges and potential for improving the druggability of podophyllotoxin-derived drugs in cancer chemotherapy. *Nat Prod Rep* **2021**, *38* (3), 470-488.
15. You, Y., Podophyllotoxin derivatives: Current synthetic approaches for new anticancer agents. *Curr Pharm Des* **2005**, *11* (13), 1695-717.
16. Pettit, G. R.; Searcy, J. D.; Tan, R.; Cragg, G. M.; Melody, N.; Knight, J. C.; Chapuis, J. C., Antineoplastic agents. 585. Isolation of *Bridelia ferruginea*

- anticancer podophyllotoxins and synthesis of 4-aza-podophyllotoxin structural modifications. *J Nat Prod* **2016**, *79* (3), 507-18.
17. Naeimi, H.; Rashid, Z.; Zarnani, A. H.; Ghahremanzadeh, R., An efficient one-pot multicomponent synthesis of 4-aza-podophyllotoxin derivatives in ionic liquid. *J. Chem.* **2013**, *2013*, 1-9.
18. Shi, F.; Zeng, X. N.; Zhang, G.; Ma, N.; Jiang, B.; Tu, S., Facile synthesis of new 4-aza-podophyllotoxin analogs via microwave-assisted multicomponent reactions and evaluation of their cytotoxic activity. *Bioorg Med Chem Lett* **2011**, *21* (23), 7119-23.
19. Kamal, A.; Srinivasa Reddy, T.; Polepalli, S.; Paidakula, S.; Srinivasulu, V.; Ganga Reddy, V.; Jain, N.; Shankaraiah, N., Synthesis and biological evaluation of 4-aza-2,3-dihydropyridophenanthrolines as tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* **2014**, *24* (15), 3356-60.
20. Hitotsuyanagi, Y.; Kobayashi, M.; Morita, H.; Itokawa, H.; Takeya, K., Synthesis of (-)-4-aza-4-deoxypodophyllotoxin from (-)-podophyllotoxin. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (51), 9107-9110.
21. Shen, C. C.; Afraj, S. N.; Hung, C. C.; Barve, B. D.; Kuo, L. Y.; Lin, Z. H.; Ho, H. O.; Kuo, Y. H., Synthesis, biological evaluation, and correlation of cytotoxicity versus redox potential of 1,4-naphthoquinone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* **2021**, *41*, 127976.
22. Hatti, I.; Sreenivasulu, R.; Jadav, S. S.; Jayaprakash, V.; Kumar, C. G.; Raju, R. R., Synthesis, cytotoxic activity and docking studies of new 4-azapodophyllotoxin derivatives. *Med Chem Res.* **2015**, *24* (8), 3305-3313.
23. Jeedimalla, N.; Flint, M.; Smith, L.; Haces, A.; Minond, D.; Roche, S. P., Multicomponent assembly of 4-aza-podophyllotoxins: A fast entry to highly selective and potent anti-leukemic agents. *Eur J Med Chem* **2015**, *106*, 167-79.
24. Hitotsuyanagi, Y.; Kobayashi, M.; Fukuyo, M.; Takeya, K.; Itokawa, H., A facile synthesis of the 4-aza-analogs of 1-arylnaphthalene lignans chinensin, justicidin B, and Taiwanin C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (48), 8295-8296.
25. Hitotsuyanagi, Y.; Fukuyo, M.; Tsuda, K.; Kobayashi, M.; Ozeki, A.; Itokawa, H.; Takeya, K., 4-Aza-2,3-dehydro-4-deoxypodophyllotoxins: simple aza-podophyllotoxin analogues possessing potent cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (4), 315-317.
26. Dömling, A.; Ugi, I., Multicomponent reactions with isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (18), 3168-3210.
27. Tietze, L. F.; Modi, A., Multicomponent domino reactions for the synthesis of biologically active natural products and drugs. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20* (4), 304-322.
28. Haji, M., Multicomponent reactions: A simple and efficient route to heterocyclic phosphonates. *Beilstein J Org Chem* **2016**, *12*, 1269-301.
29. Tratat, C.; Giorgi-Renault, S.; Husson, H. P., A multicomponent reaction for the one-pot synthesis of 4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxin and derivatives. *Org Lett* **2002**, *4* (19), 3187-9.



30. Velez, C.; Zayas, B.; Kumar, A., Biological activity of *N*-hydroxyethyl-4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxin derivatives upon colorectal adenocarcinoma cells. *Open J Med Chem* **2014**, *4* (1), 1-11.
31. Tailor, D.; Going, C. C.; Resendez, A.; Kumar, V.; Nambiar, D. K.; Li, Y.; Dheeraj, A.; LaGory, E. L.; Ghoochani, A.; Birk, A. M.; Stoyanova, T.; Ye, J.; Giaccia, A. J.; Le, Q. T.; Singh, R. P.; Sledge, G. W.; Pitteri, S. J.; Malhotra, S. V., Novel aza-podophyllotoxin derivative induces oxidative phosphorylation and cell death via AMPK activation in triple-negative breast cancer. *Br J Cancer* **2021**, *124* (3), 604-615.
32. Ahmadi, E. S.; Tajbakhsh, A.; Iranshahy, M.; Asili, J.; Kretschmer, N.; Shakeri, A.; Sahebkar, A., Naphthoquinone derivatives isolated from plants: Recent advances in biological activity. *Mini Rev Med Chem* **2020**, *20* (19), 2019-2035.
33. Aminin, D.; Polonik, S., 1,4-Naphthoquinones: Some biological properties and application. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **2020**, *68* (1), 46-57.
34. Alimohammadi, A.; Mostafavi, H.; Mahdavi, M., Thiourea derivatives based on the dapsone-naphthoquinone hybrid as anticancer and antimicrobial agents: *In vitro* screening and molecular docking studies. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (2), 847-852.
35. Kim, K.; Kim, D.; Lee, H.; Lee, T. H.; Kim, K. Y.; Kim, H., New pyrimidinone-fused 1,4-naphthoquinone derivatives inhibit the growth of drug resistant oral bacteria. *Biomedicines* **2020**, *8* (6).
36. Paul, P.; Chakraborty, P.; Chatterjee, A.; Sarker, R. K.; Dastidar, D. G.; Kundu, T.; Sarkar, N.; Das, A.; Tribedi, P., 1,4-Naphthoquinone accumulates reactive oxygen species in *Staphylococcus aureus*: a promising approach towards effective management of biofilm threat. *Arch Microbiol* **2021**, *203* (3), 1183-1193.
37. Ravichandiran, P.; Sheet, S.; Premnath, D.; Kim, A. R.; Yoo, D. J., 1,4-Naphthoquinone analogues: Potent antibacterial agents and mode of action evaluation. *Molecules* **2019**, *24* (7).
38. Dyshlovoy, S. A.; Pelageev, D. N.; Hauschild, J.; Sabutskii, Y. E.; Khmelevskaya, E. A.; Krisp, C.; Kaune, M.; Venz, S.; Borisova, K. L.; Busenbender, T.; Denisenko, V. A.; Schluter, H.; Bokemeyer, C.; Graefen, M.; Polonik, S. G.; Anufriev, V. P.; Amsberg, G. V., Inspired by sea urchins: Warburg effect mediated selectivity of novel synthetic non-glycoside 1,4-naphthoquinone-6s-glucose conjugates in prostate cancer. *Mar Drugs* **2020**, *18* (5).
39. Liu, C.; Shen, G. N.; Luo, Y. H.; Piao, X. J.; Jiang, X. Y.; Meng, L. Q.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. R.; Wang, H.; Xu, W. T.; Li, J. Q.; Liu, Y.; Wu, Y. Q.; Sun, H. N.; Han, Y. H.; Jin, M. H.; Cui, Y. D.; Fang, N. Z.; Jin, C. H., Novel 1,4-naphthoquinone derivatives induce apoptosis via ROS-mediated p38/MAPK, Akt and STAT3 signaling in human hepatoma Hep3B cells. *Int J Biochem Cell Biol* **2018**, *96*, 9-19.

40. Ravichandiran, P.; Subramaniyan, S. A.; Kim, S. Y.; Kim, J. S.; Park, B. H.; Shim, K. S.; Yoo, D. J., Synthesis and anticancer evaluation of 1,4-naphthoquinone derivatives containing a phenylaminosulfanyl moiety. *ChemMedChem* **2019**, *14* (5), 532-544.
41. Paul, A.; Viswanathan, G. K.; Mahapatra, S.; Balboni, G.; Pacifico, S.; Gazit, E.; Segal, D., Antagonistic activity of naphthoquinone-based hybrids toward amyloids associated with alzheimer's disease and type-2 diabetes. *ACS Chem Neurosci* **2019**, *10* (8), 3510-3520.
42. Paul, A.; Viswanathan, G. K.; Huber, A.; Arad, E.; Engel, H.; Jelinek, R.; Gazit, E.; Segal, D., Inhibition of tau amyloid formation and disruption of its preformed fibrils by Naphthoquinone-Dopamine hybrid. *FEBS J* **2021**, *288* (14), 4267-4290.
43. Viswanathan, G. K.; Mohapatra, S.; Paul, A.; Arad, E.; Jelinek, R.; Gazit, E.; Segal, D., Inhibitory effect of naphthoquinone-tryptophan hybrid towards aggregation of PAP f39 semen amyloid. *Molecules* **2018**, *23* (12).
44. Yang, X.; Zhang, C.; Wu, L., l-Proline catalyzed three-component synthesis of para-naphthoquinone-4-aza-podophyllotoxin hybrids as potent antitumor agents. *RSC Adv.* **2015**, *5* (24), 18945-18951.
45. Paul, A.; Huber, A.; Rand, D.; Gosselet, F.; Cooper, I.; Gazit, E.; Segal, D., Naphthoquinone-dopamine hybrids inhibit alpha-synuclein aggregation, disrupt preformed fibrils, and attenuate aggregate-induced toxicity. *Chemistry* **2020**, *26* (69), 16486-16496.
46. Nguyen, H.-T.; Dang Thi, T. A.; Hoang Thi, P.; Le-Nhat-Thuy, G.; Nguyen Thi, Q. G.; Nguyen Tuan, A.; Le Thi, T. A.; Van Nguyen, T., A new approach for the synthesis of novel naphthoquinone chalcone hybrid compounds. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *81*.
47. Gemili, M.; Nural, Y.; Keleş, E.; Aydiner, B.; Seferoğlu, N.; Ülger, M.; Şahin, E.; Erat, S.; Seferoğlu, Z., Novel highly functionalized 1,4-naphthoquinone 2-iminothiazole hybrids: Synthesis, photophysical properties, crystal structure, DFT studies, and anti(myco)bacterial/antifungal activity. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1196*, 536-546.
48. Martin-Rodriguez, P.; Guerra, B.; Hueso-Falcon, I.; Aranda-Tavio, H.; Diaz-Chico, J.; Quintana, J.; Estevez, F.; Diaz-Chico, B.; Amesty, A.; Estevez-Braun, A.; Fernandez-Perez, L., A novel naphthoquinone-coumarin hybrid that inhibits BCR-ABL1-STAT5 oncogenic pathway and reduces survival in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells. *Front Pharmacol* **2018**, *9*, 1546.
49. Erasmus, C.; Aucamp, J.; Smit, F. J.; Seldon, R.; Jordaan, A.; Warner, D. F.; N'Da, D. D., Synthesis and comparison of *in vitro* dual anti-infective activities of novel naphthoquinone hybrids and atovaquone. *Bioorg Chem* **2021**, *114*, 105118.
50. Fiorot, R.; Westphal, R.; Lemos, B.; Romagna, R.; Gonçalves, P.; Fernandes, M.; Ferreira, C.; Taranto, A.; Greco, S., Synthesis, molecular modelling and anticancer activities of new molecular hybrids containing 1,4-

naphthoquinone, 7-chloroquinoline, 1,3,5-triazine and morpholine cores as PI3K and AMPK inhibitors in the metastatic melanoma cells. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**.

51. Nguyen Thi, Q. G.; Le-Nhat-Thuy, G.; Dang Thi, T. A.; Hoang Thi, P.; Nguyen Tuan, A.; Nguyen Thi, T. H.; Nguyen, T. T.; Nguyen Ha, T.; Hoang Mai, H.; Nguyen, T. V., Synthesis of novel potent cytotoxicity podophyllotoxin-naphthoquinone compounds via microwave-assisted multicomponent domino reactions. *Bioorg Med Chem Lett* **2021**, *37*, 127841.

52. Mohamady, S.; Gibriel, A. A.; Ahmed, M. S.; Hendy, M. S.; Naguib, B. H., Design and novel synthetic approach supported with molecular docking and biological evidence for naphthoquinone-hydrazinotriazolothiadiazine analogs as potential anticancer inhibiting topoisomerase-II $\beta$ . *Bioorg Chem* **2020**, *96*, 103641.

53. Sharma, D.; Chetia, D.; Rudrapal, M., Design, Synthesis and Antimalarial Activity of Some New 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone-4-hydroxyaniline Hybrid Mannich Bases. *Asian J. Chem.* **2016**, *28* (4), 782-788.

54. Viswanathan, G. K.; Paul, A.; Gazit, E.; Segal, D., Naphthoquinone Tryptophan Hybrids: A Promising Small Molecule Scaffold for Mitigating Aggregation of Amyloidogenic Proteins and Peptides. *Front Cell Dev Biol* **2019**, *7*, 242.

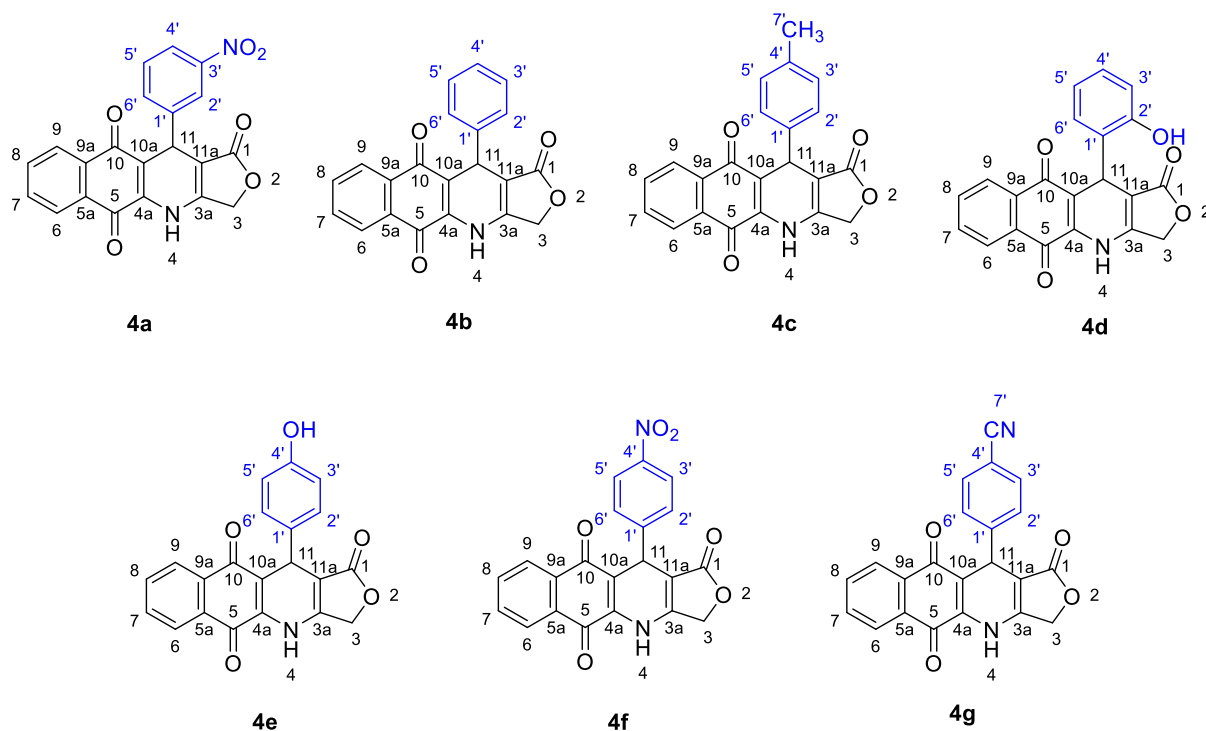
55. DođAn-Sadin ÖZdemİR-Mustafa Serkan YalÇIn, A., Naphthoquinone-thiazole hybrids bearing adamantane: Synthesis, antimicrobial, DNA cleavage, antioxidant activity, acid dissociation constant, and drug-likeness. *Journal of Research in Pharmacy* **2021**, *25*(3) (25(3)), 292-304.

56. Gholampour, M.; Seradj, H.; Pirhadi, S.; Khoshneviszadeh, M., Novel 2-amino-1,4-naphthoquinone hybrids: Design, synthesis, cytotoxicity evaluation and *in silico* studies. *Bioorg Med Chem* **2020**, *28* (21), 115718.

57. Devi Bala, B.; Muthusaravanan, S.; Choon, T. S.; Ashraf Ali, M.; Perumal, S., Sequential synthesis of amino-1,4-naphthoquinone-appended triazoles and triazole-chromene hybrids and their antimycobacterial evaluation. *Eur J Med Chem* **2014**, *85*, 737-46.

58. Ghasemi, M.; Turnbull, T.; Sebastian, S.; Kempson, I., The MTT assay: Utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. *Int J Mol Sci* **2021**, *22* (23).

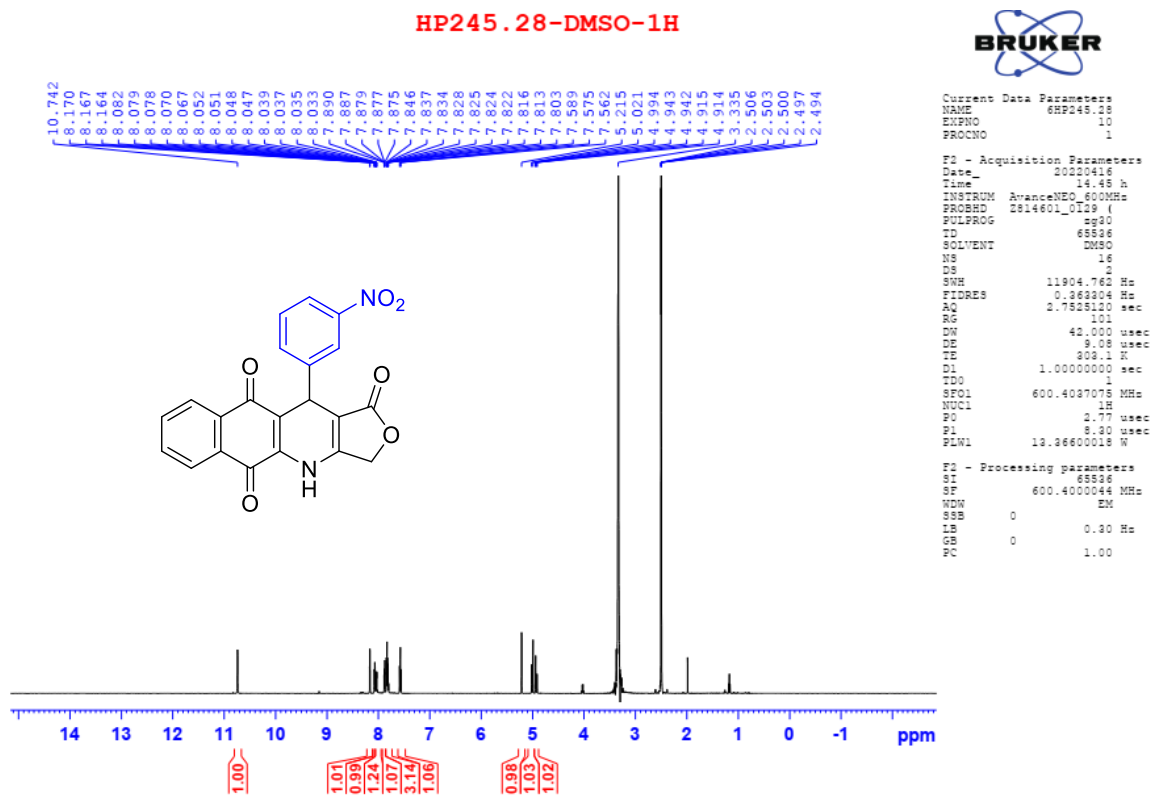
## PHỤ LỤC



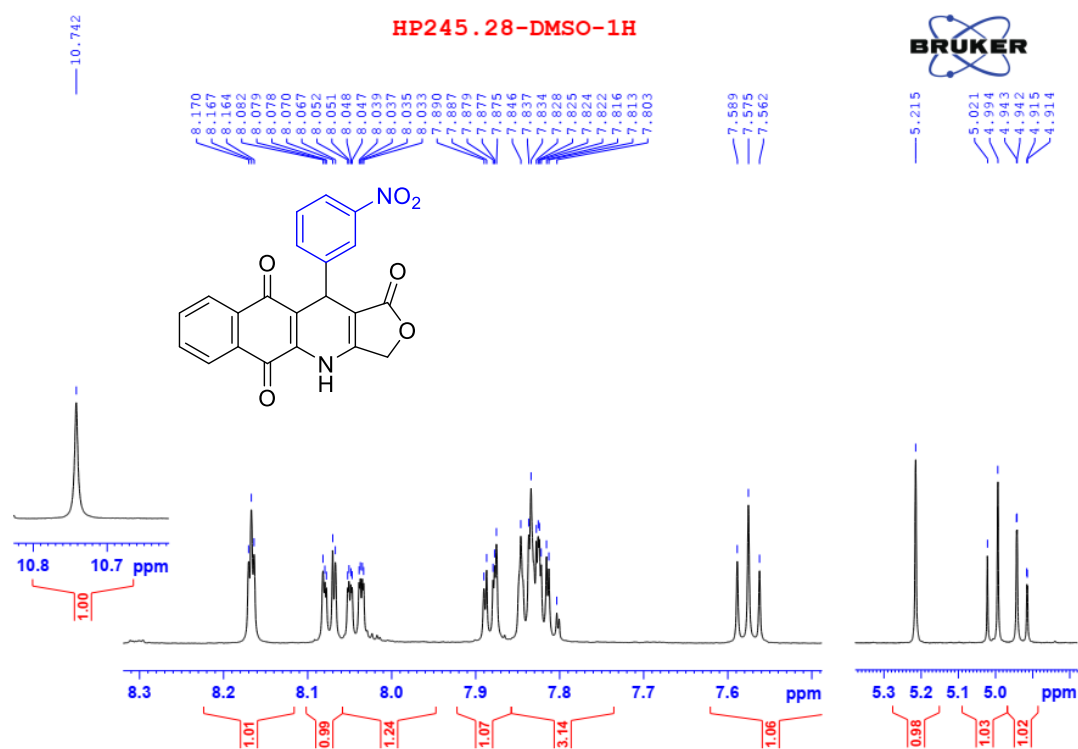
Hình 1: Các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone tổng hợp được

Bảng 1: Các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone thu được

Ký hiệu	Dẫn xuất aldehyde	Thời gian phản ứng (phút)	Hiệu suất (%)	Nhiệt độ nóng chảy (°C)
<b>4a</b>	3-NO <sub>2</sub> Ph	15	75	283-285[51]
<b>4b</b>	Ph	15	84	329-334[51]
<b>4c</b>	4-MePh	15	88	320-322[51]
<b>4d</b>	2-OHPh	20	80	311-312
<b>4e</b>	4-OHPh	20	79	304-305
<b>4f</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	15	82	298-299
<b>4g</b>	4-CNPh	15	89	306-307

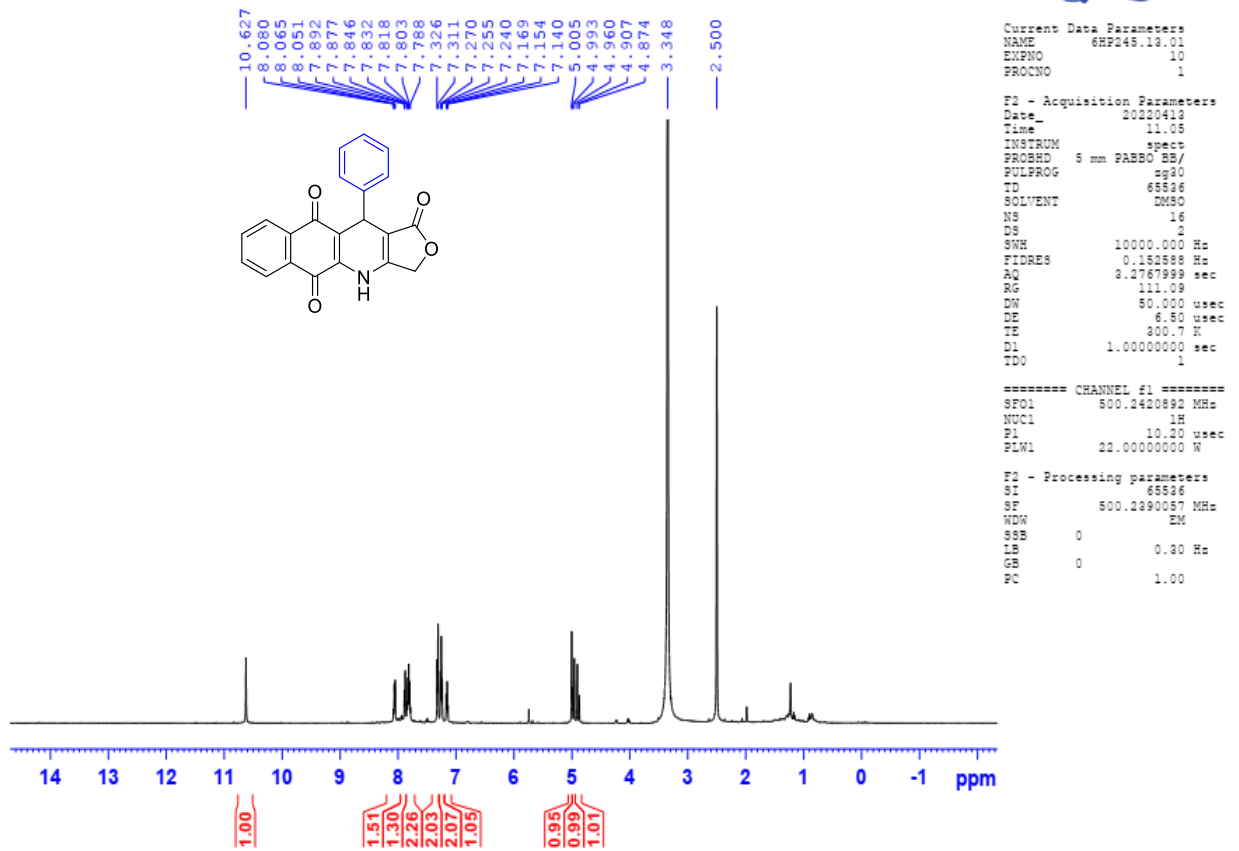


Hình 2: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4a**

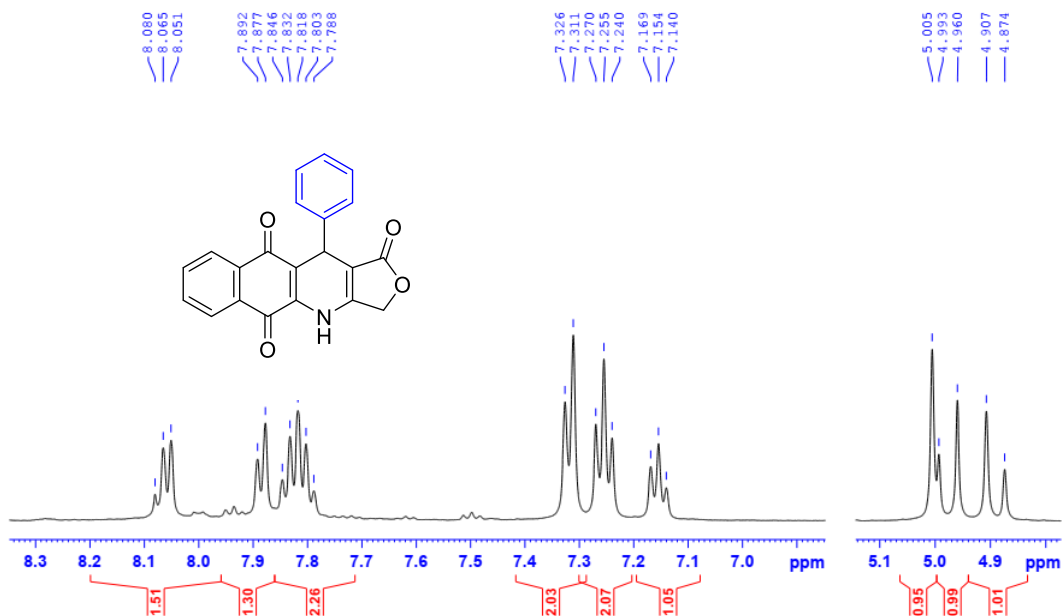


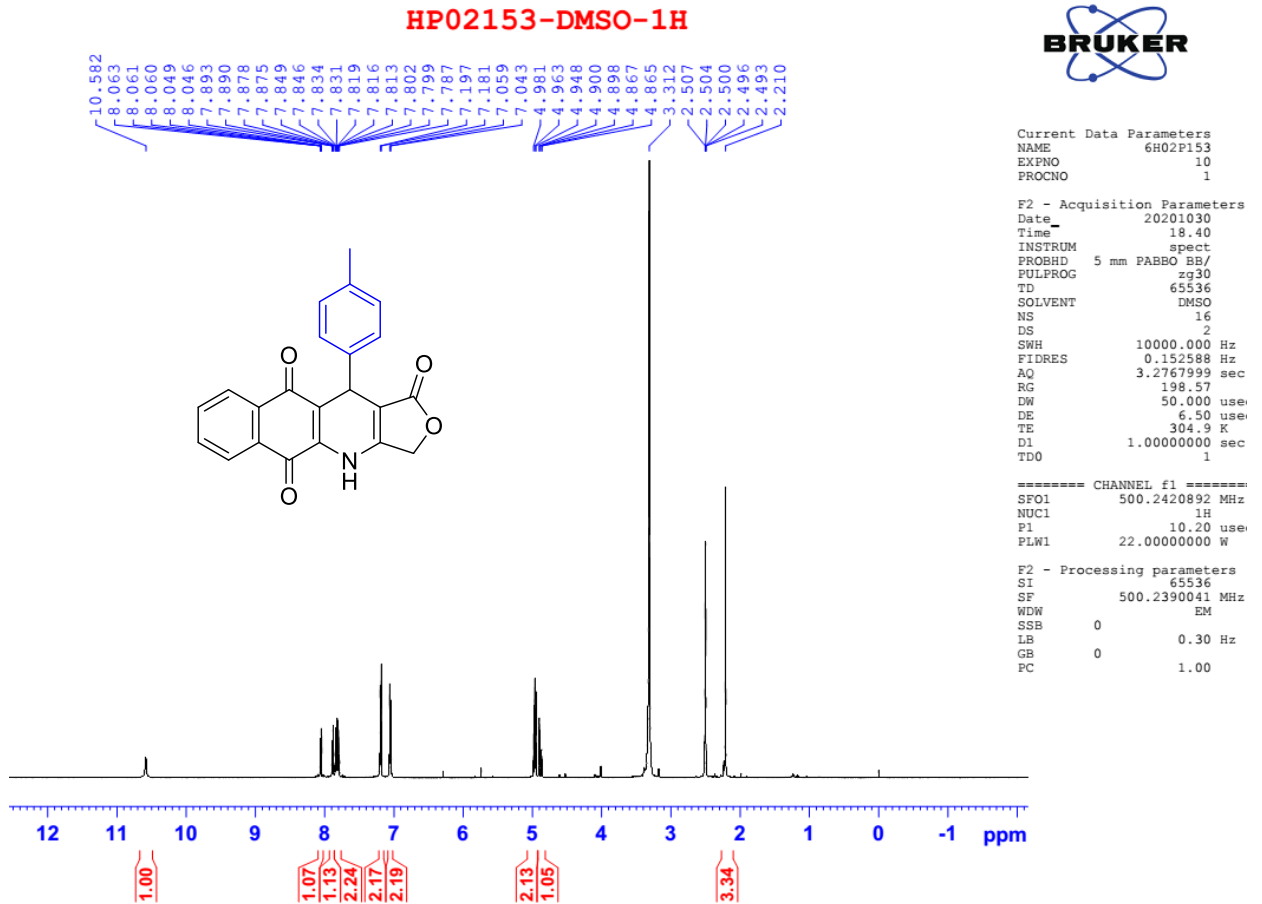
Hình 3: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4a**

HP245.13.01-DMSO-1H

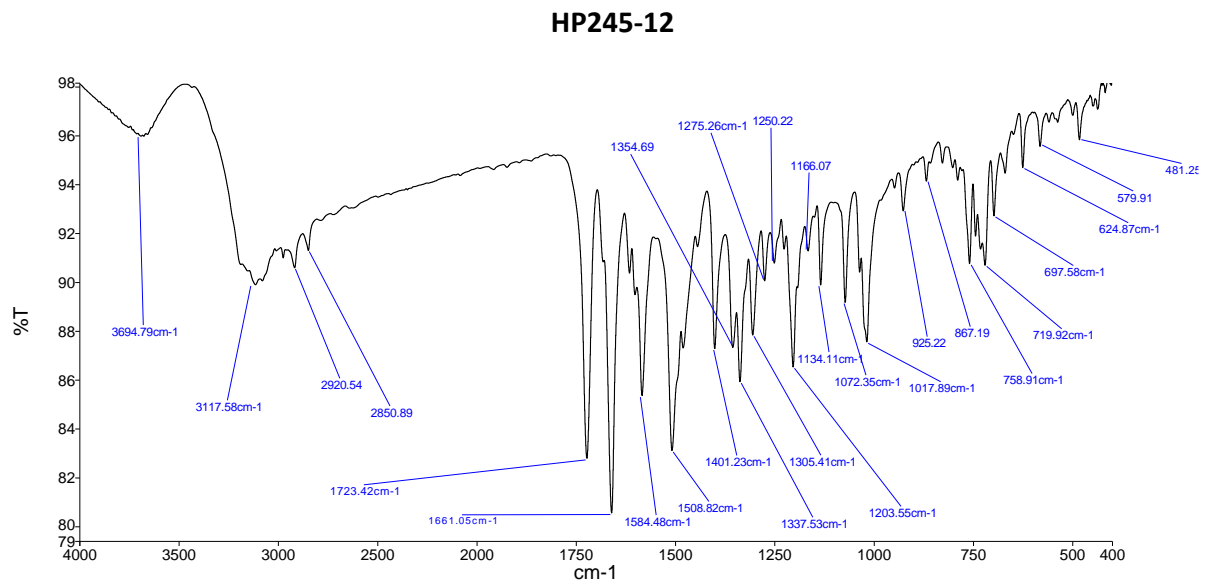
Hình 4: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4b**

HP245.13.01-DMSO-1H

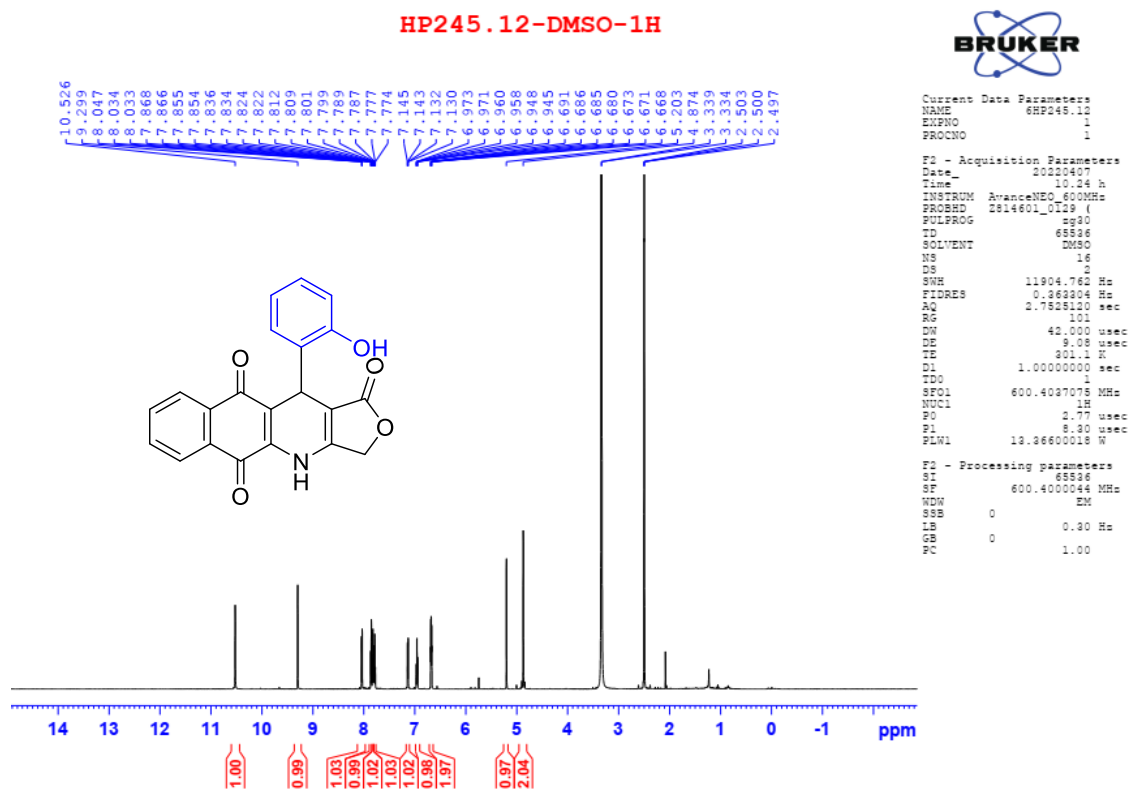
Hình 5: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4b**



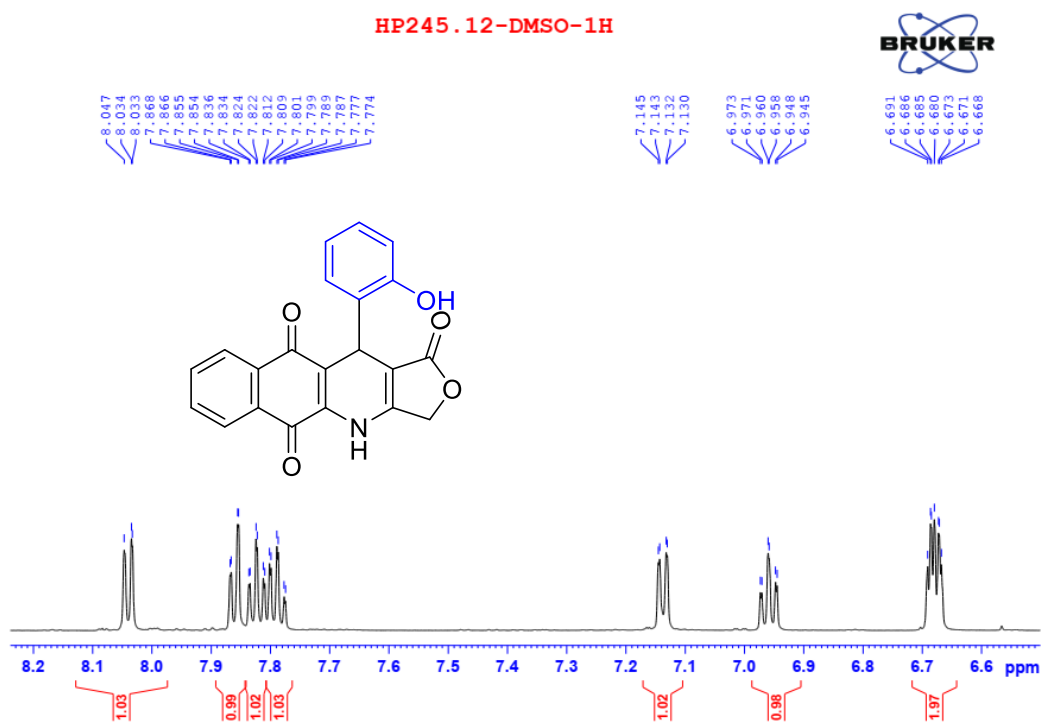
Hình 6: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4c**



Hình 7: Phổ IR của dẫn xuất **4d**

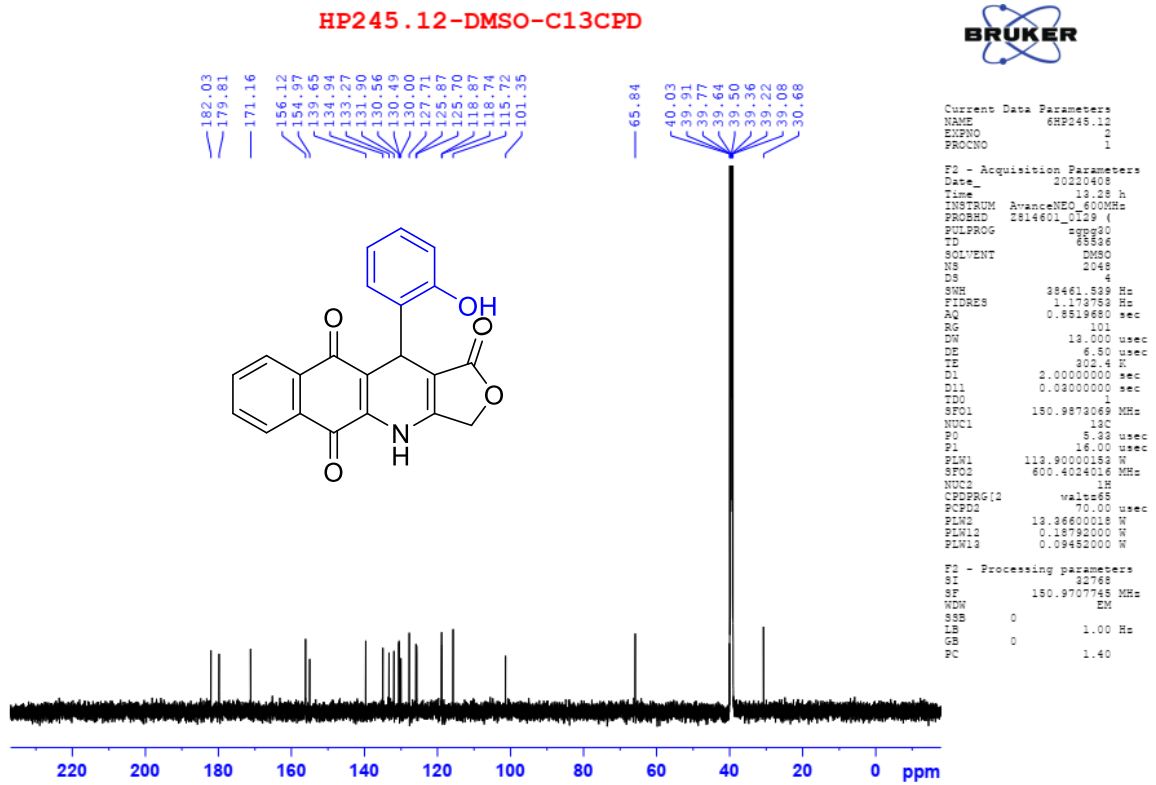


Hình 8: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4d**



Hình 9: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4d**



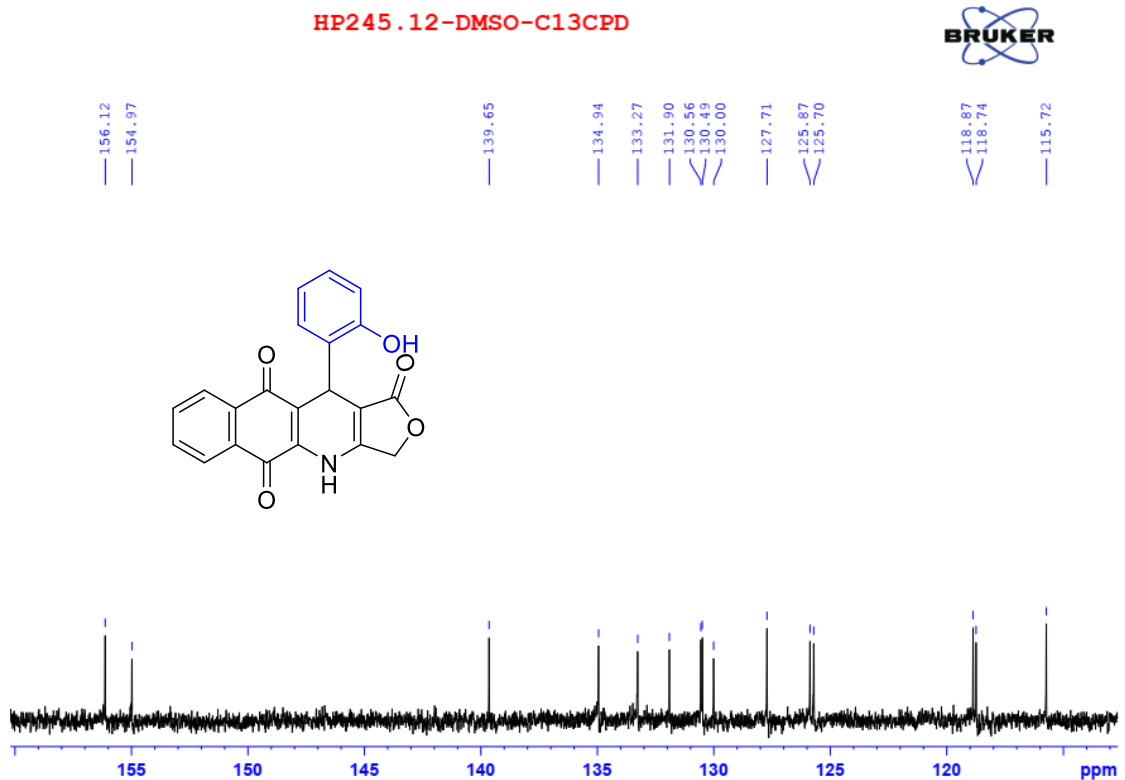


Current Data Parameters  
NAME HP245.12  
EXPNO 1  
PROCNO 1

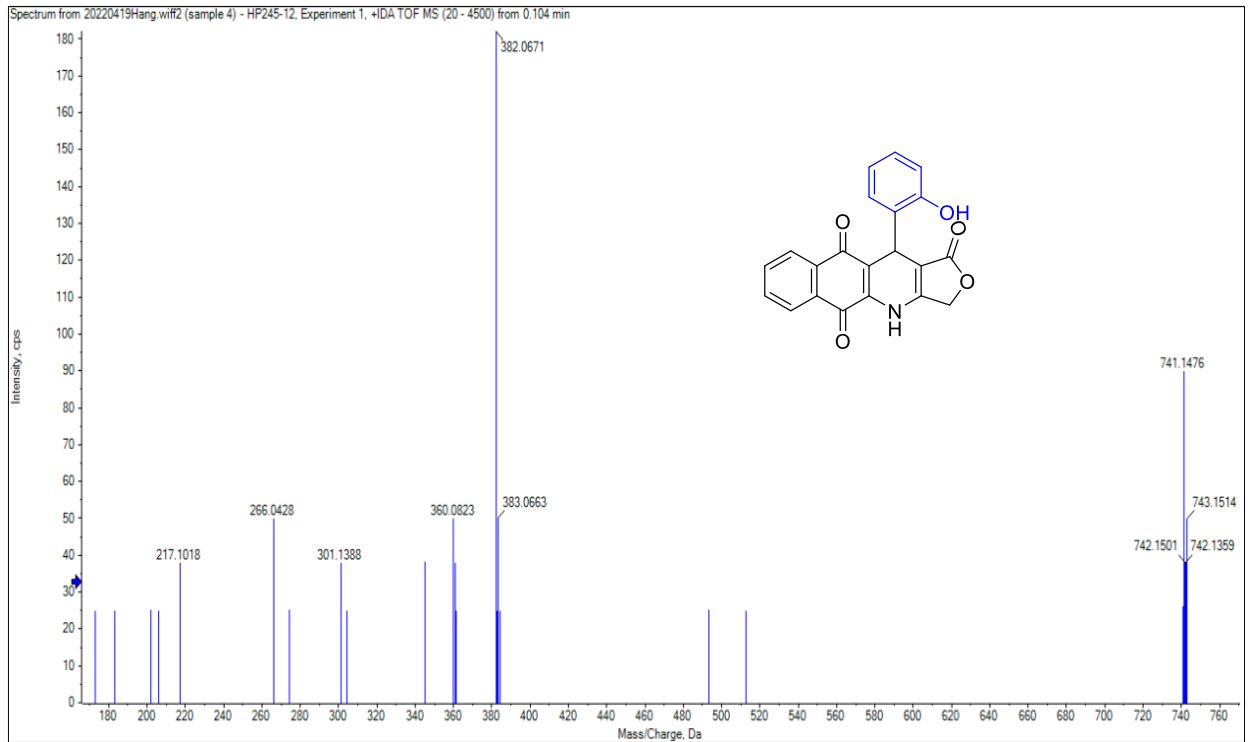
PC - Acquisition Parameters  
Date\_ 20200408  
Time 13.28 h  
INSTRUM AvanceNeo\_600MHz  
PROBHD zgpg30  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT DMSO  
NS 2048  
DS 4  
SWH 30461.539 Hz  
FIDRES 1.173758 Hz  
AQ 0.8819680 sec  
RG 101  
DM 13.0000 usec  
DE 6.50 usec  
TE 303.2 K  
D1 2.0000000 sec  
D11 0.0300000 sec  
TDO 1  
SFO1 150.9873069 MHz  
NUC1 13C  
PC 5.33 usec  
PL 16.00 usec  
PLW1 113.90000189 W  
SFO2 600.4014016 MHz  
NUC2 1H  
CPOPRG2 waltz16  
PCPD2 70.00 usec  
P1W 13.86800018 W  
PLW2 0.187920000 W  
PLW3 0.094520000 W

PC - Processing parameters  
SI 32768  
SF 150.9707745 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
GB 1.00 Hz  
PC 1.40

Hình 10: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dẫn xuất **4d**

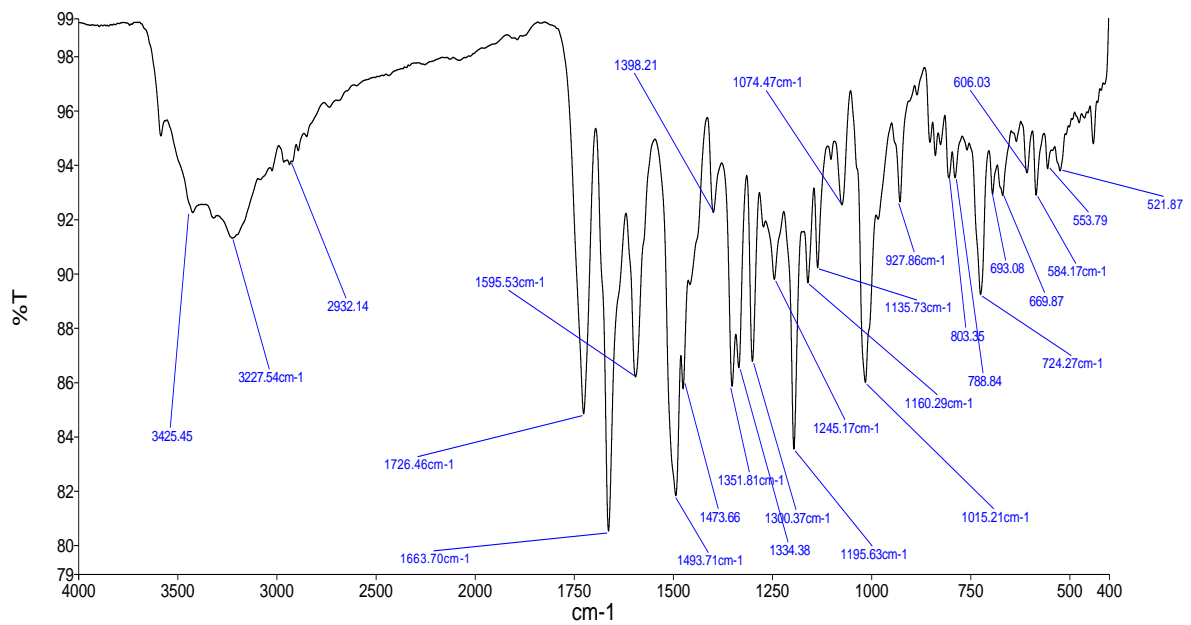


Hình 11: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR giãn của dẫn xuất **4d**

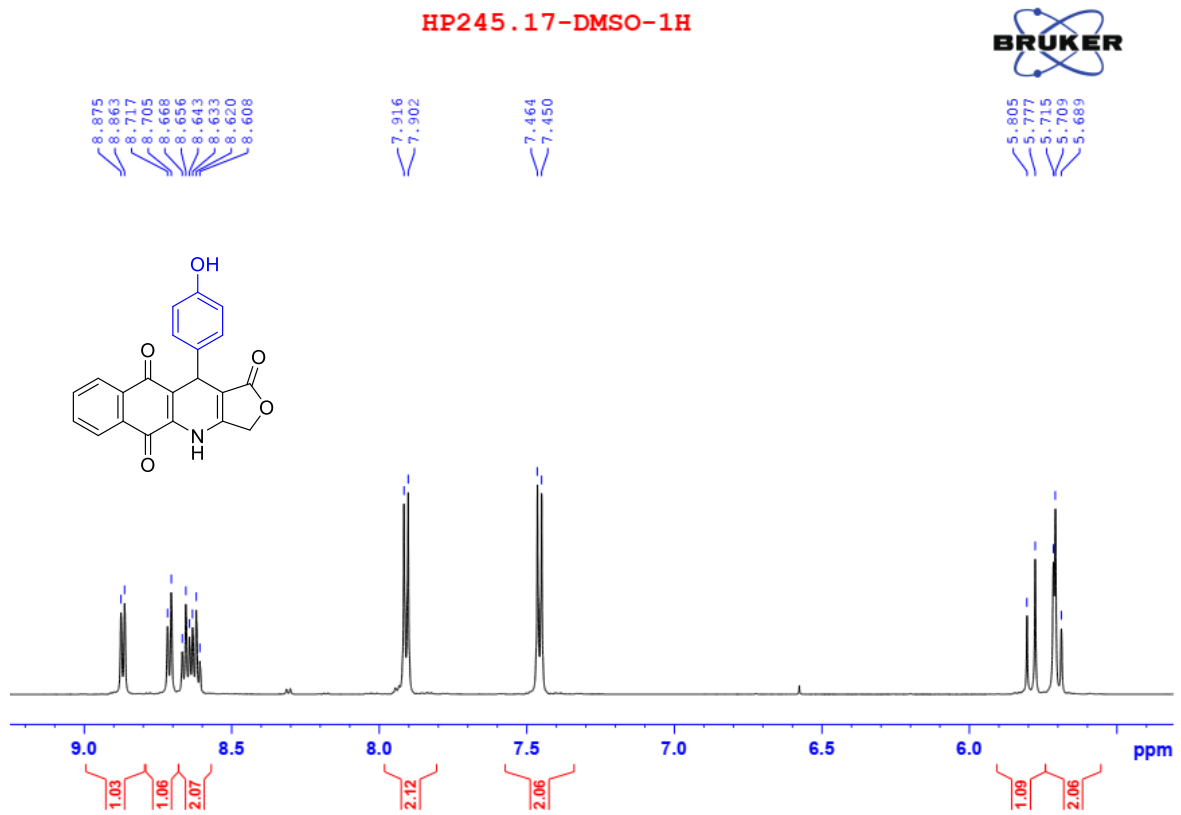
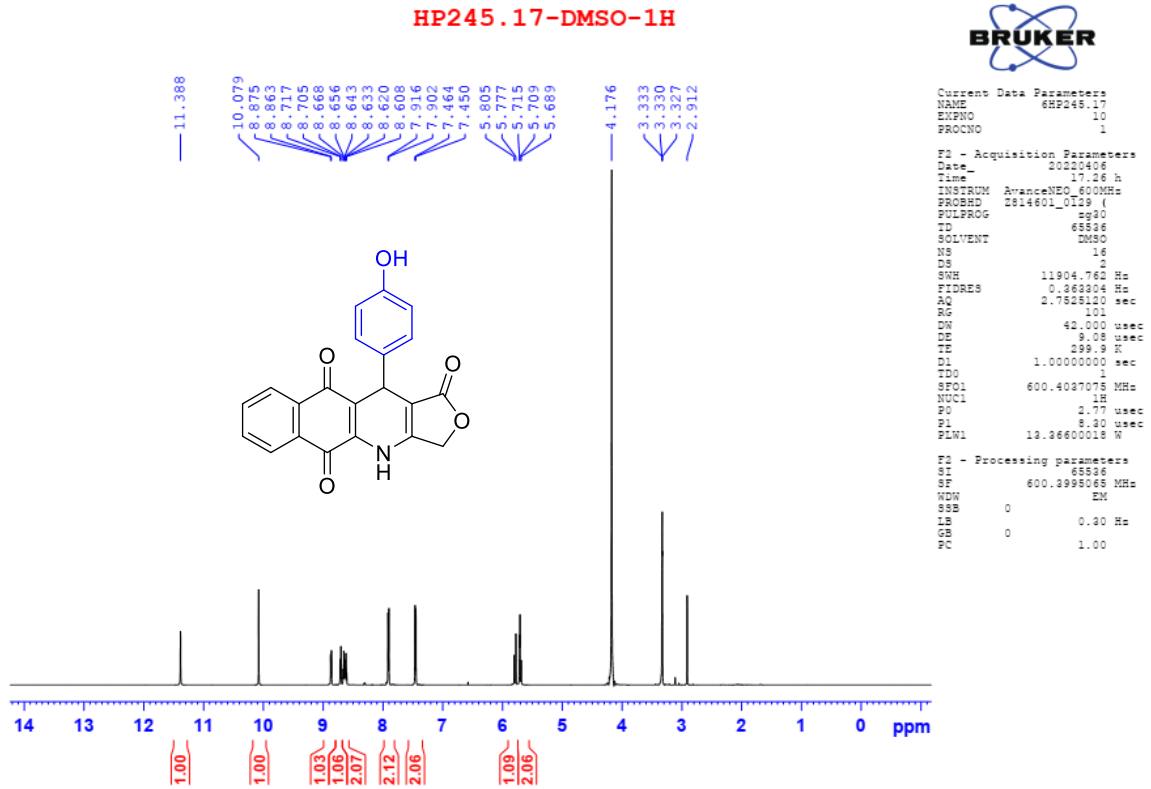


Hình 12: Phổ HR-ESI-MS của dẫn xuất **4d**

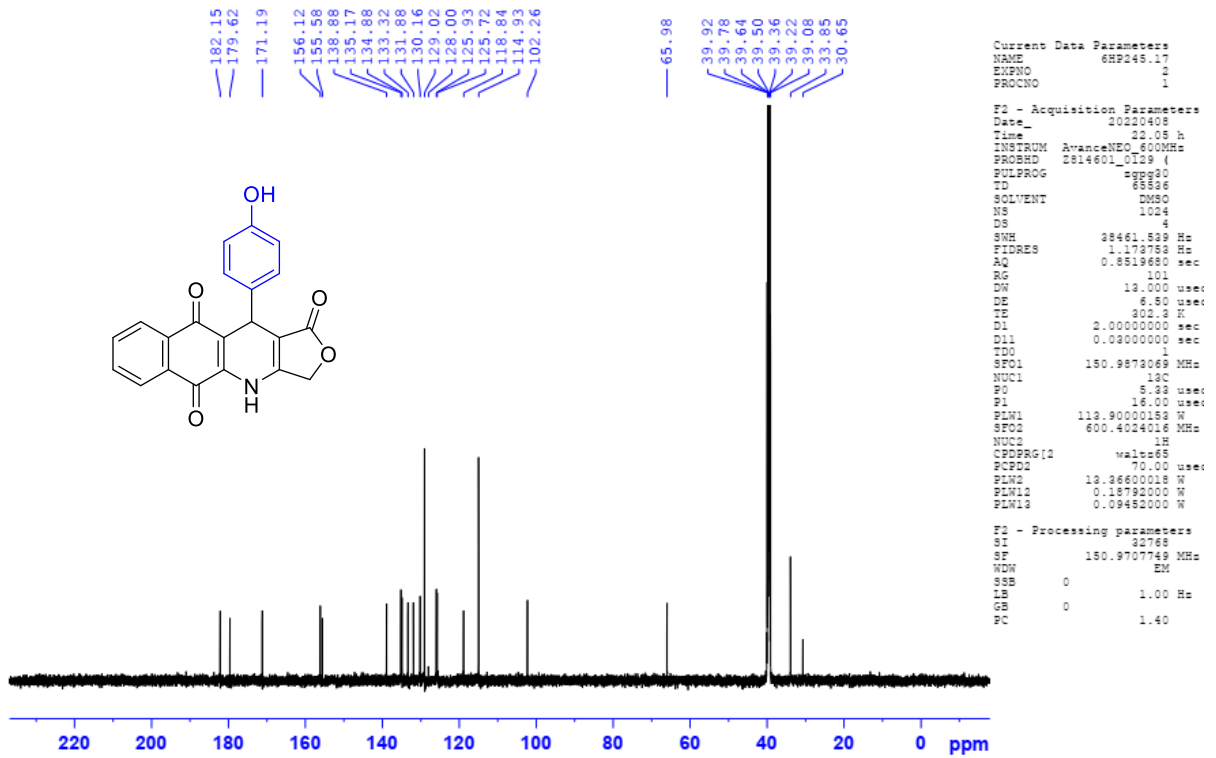
**HP245-17**



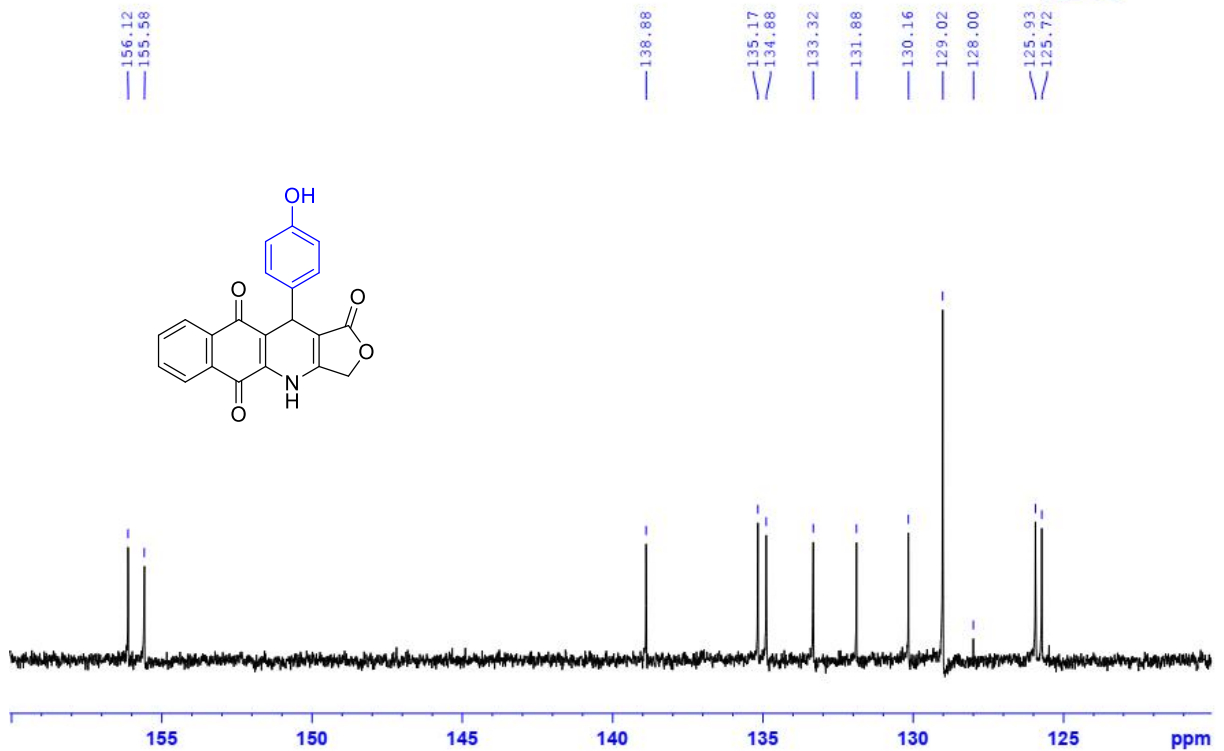
Hình 13: Phổ IR của dẫn xuất **4e**

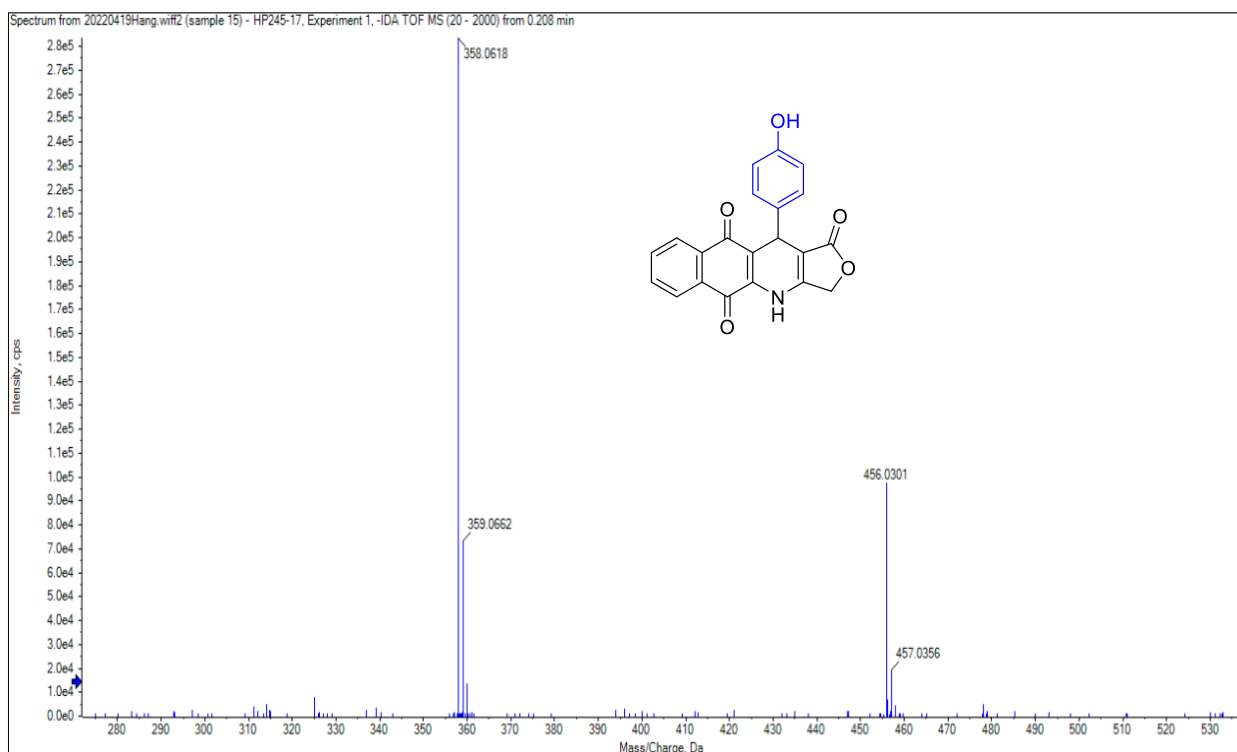


## HP245.17-DMSO-C13CPD

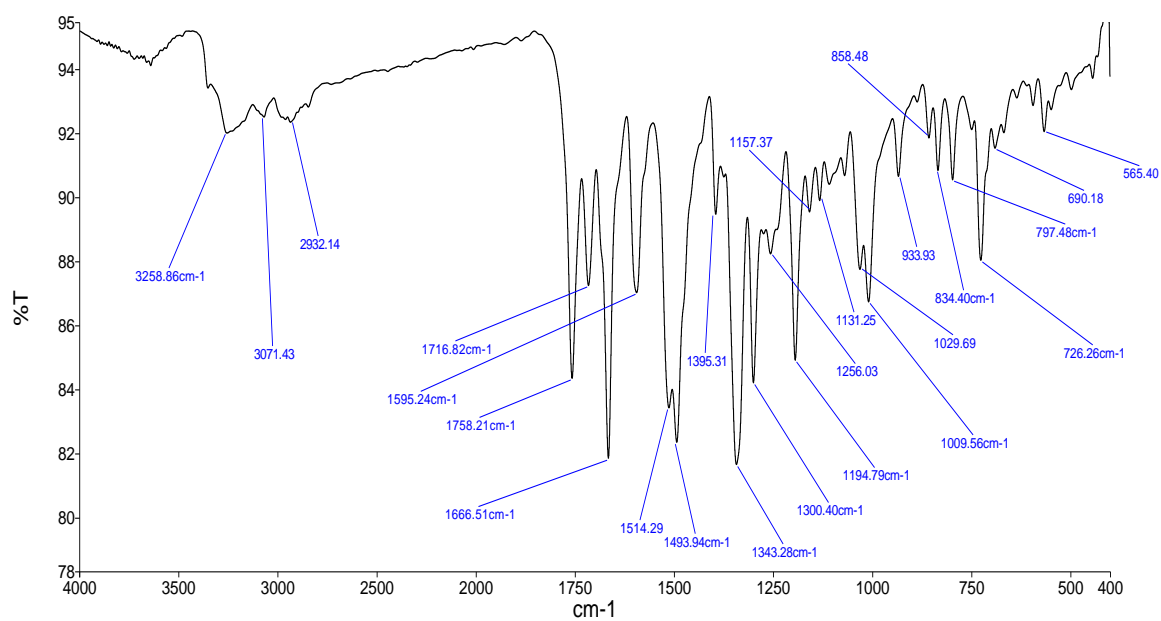
Hình 16: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dẫn xuất **4e**

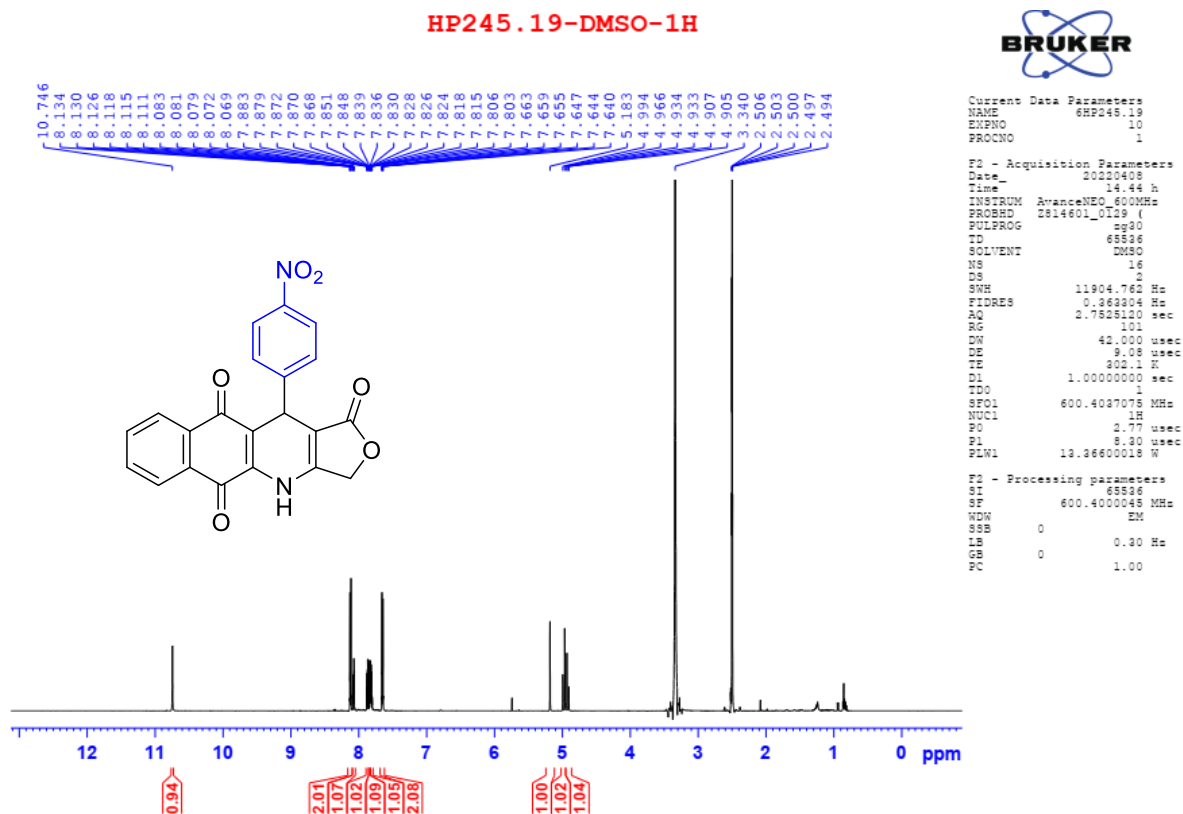
## HP245.17-DMSO-C13CPD

Hình 17: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR giãn của dẫn xuất **4e**

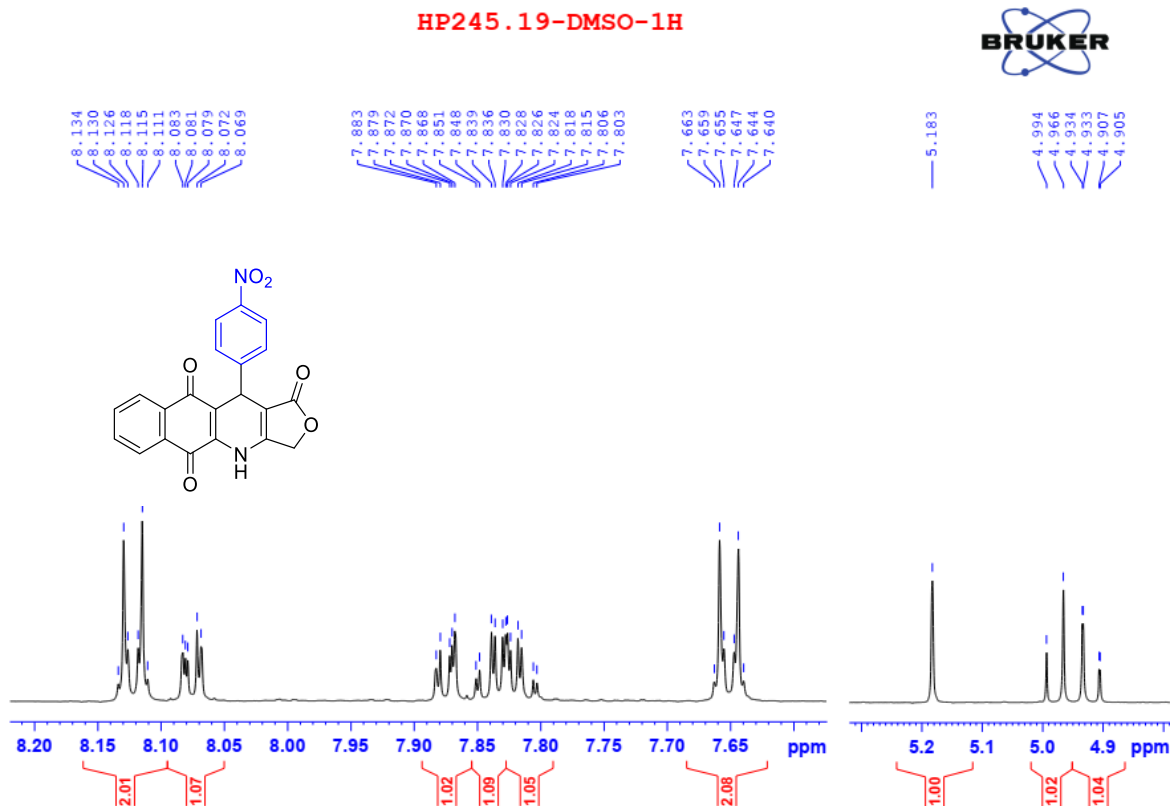
Hình 18: Phổ HR-ESI-MS của dẫn xuất **4e**

HP245-19

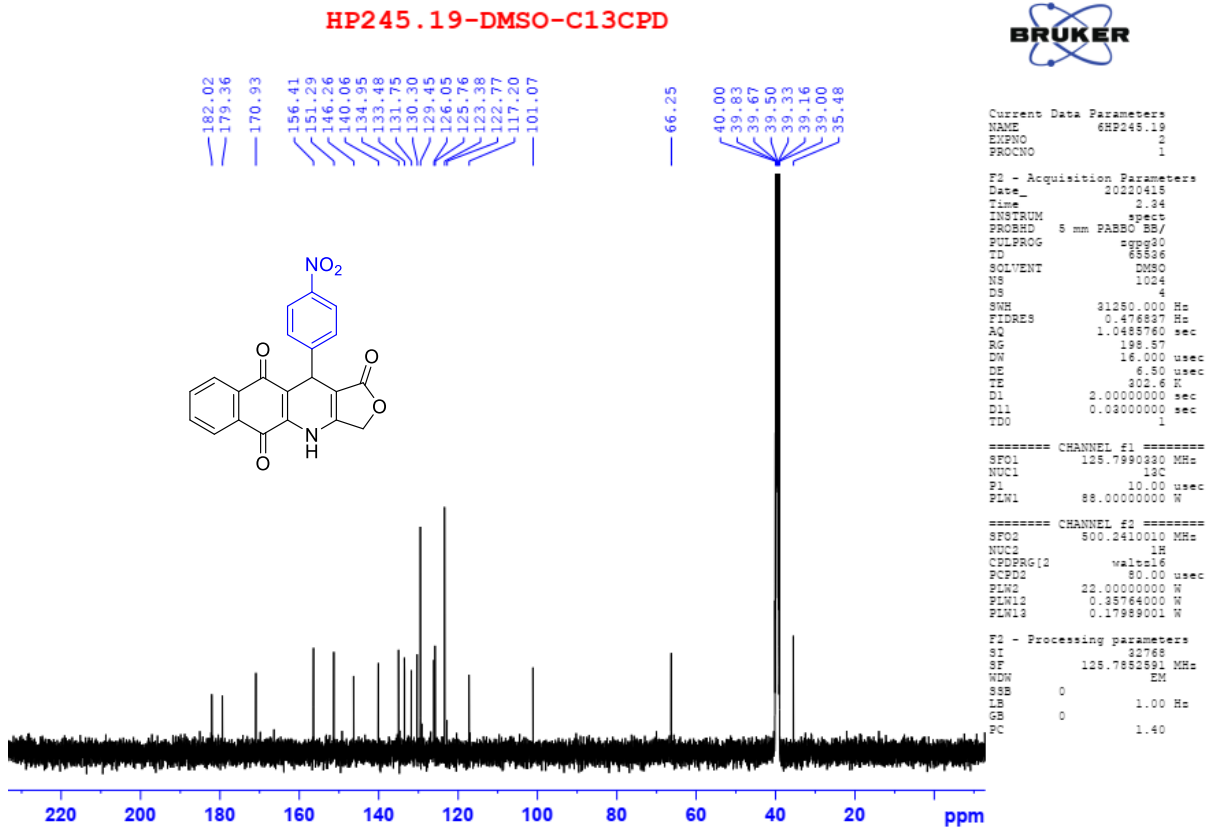
Hình 19: Phổ IR của dẫn xuất **4f**



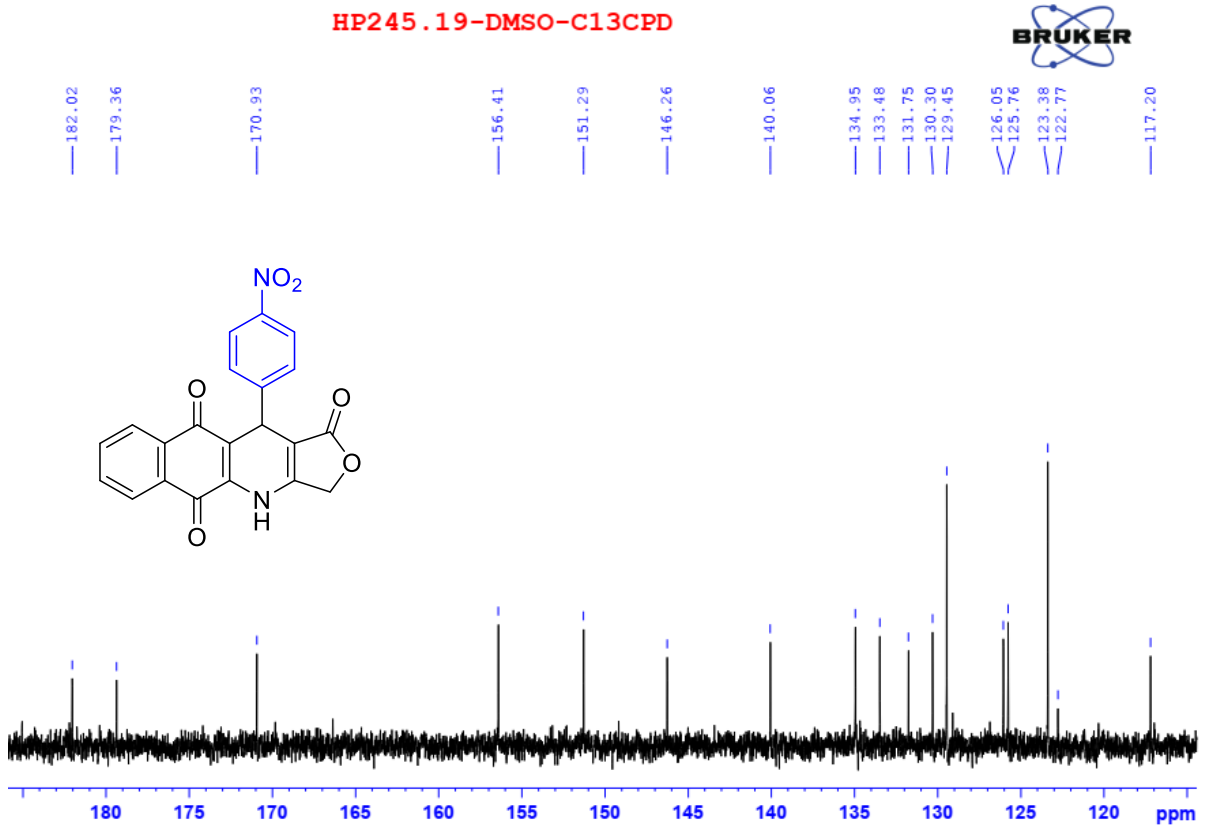
Hình 20: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4f**



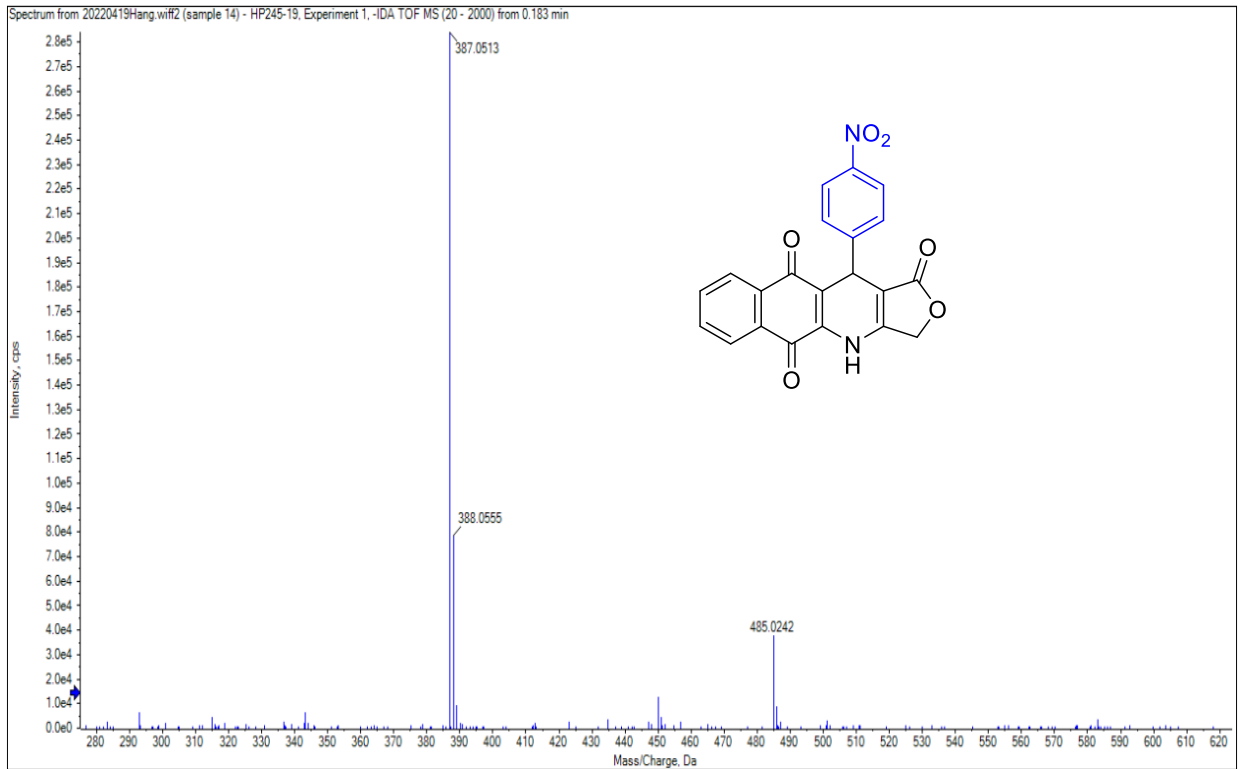
Hình 21: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4f**



Hình 22: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dẫn xuất **4f**

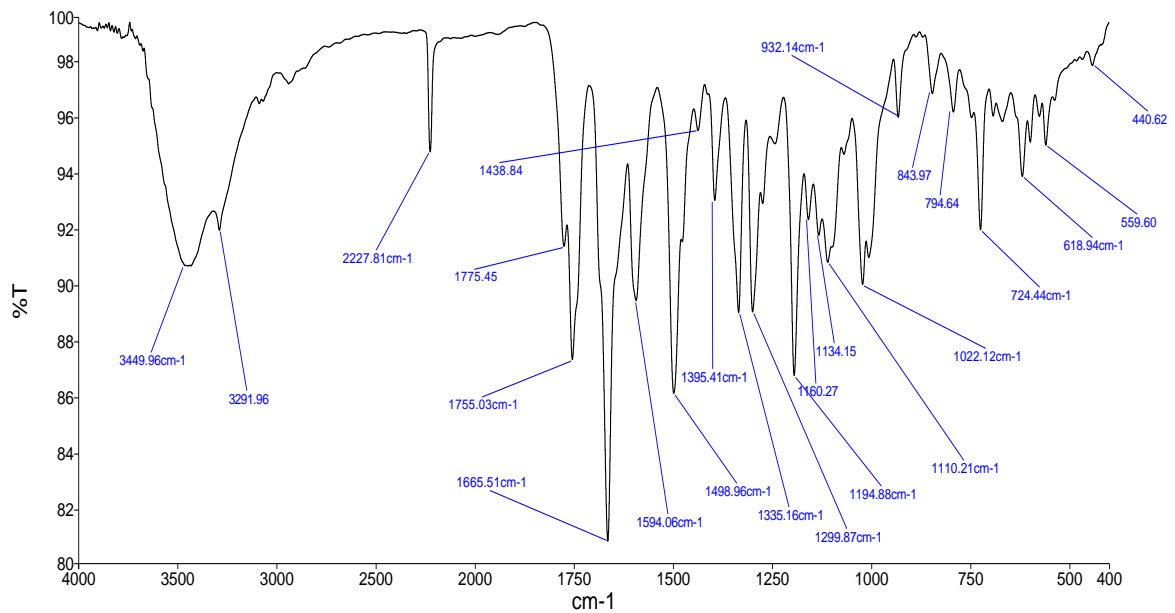


Hình 23: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR giãn của dẫn xuất **4f**



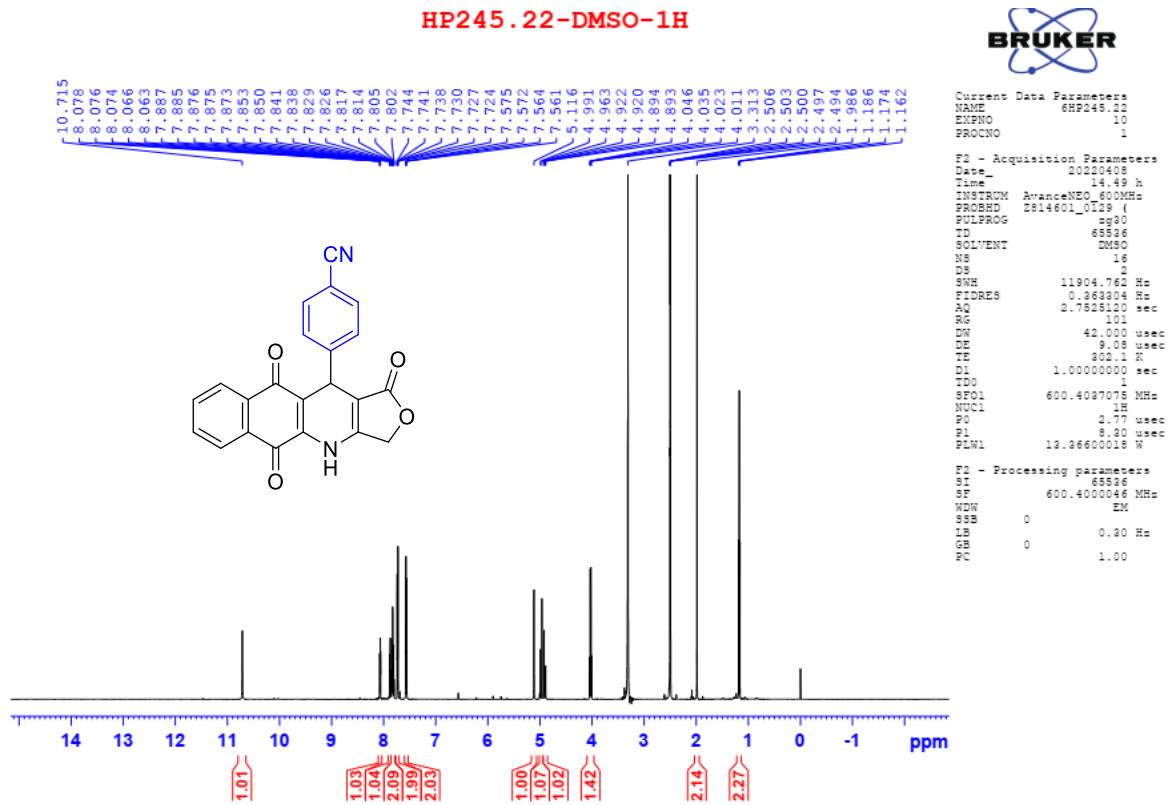
Hình 24: Phổ HR-ESI-MS của dẫn xuất **4f**

HP245-22

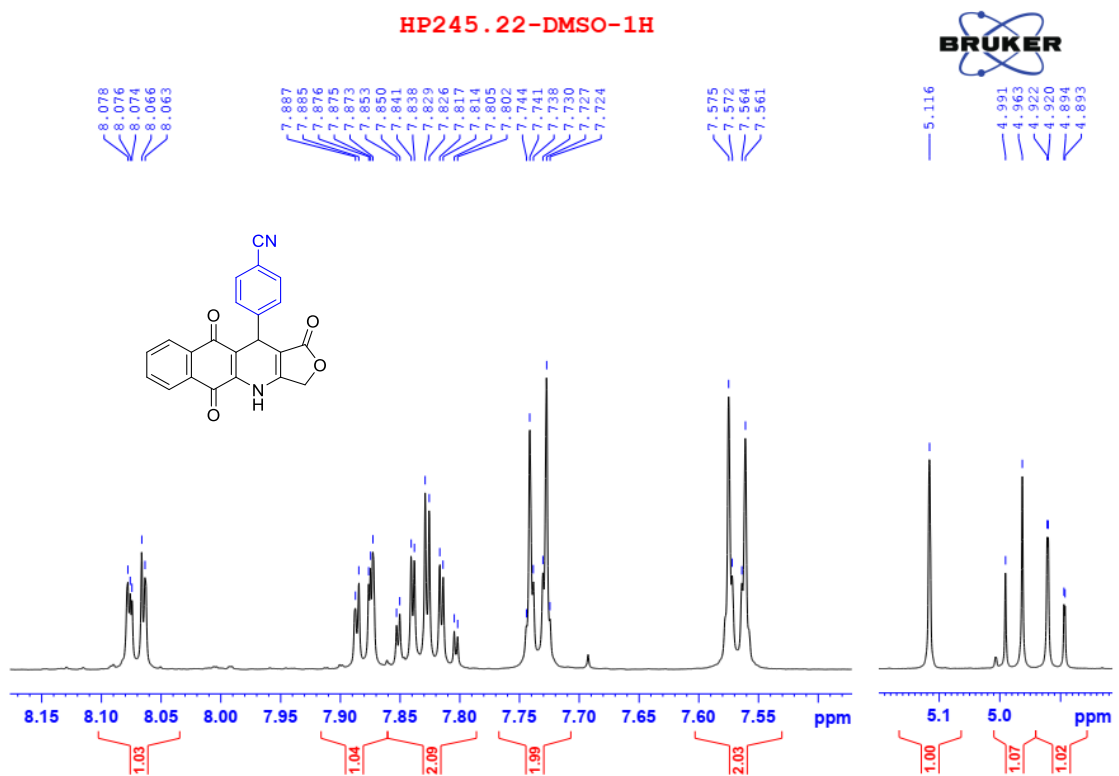


Hình 25: Phổ IR của dẫn xuất **4g**



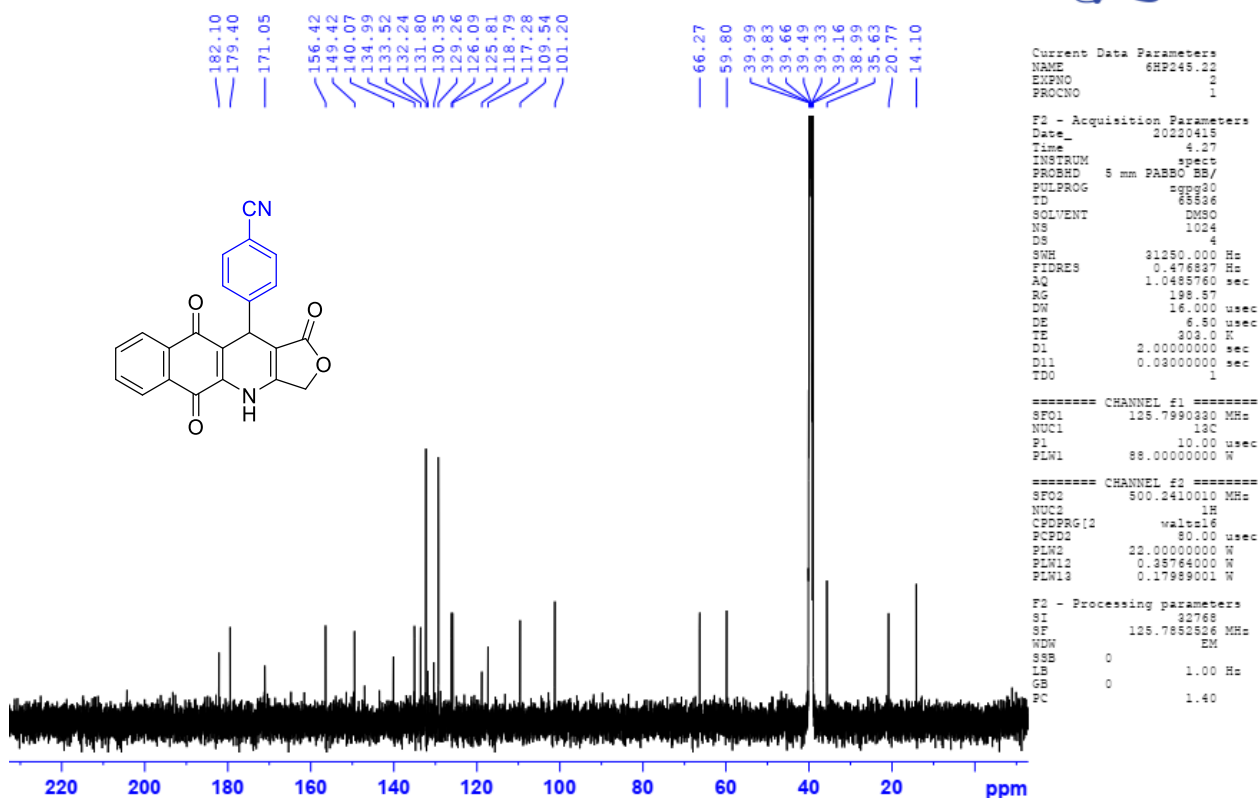


Hình 26: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của dẫn xuất **4g**

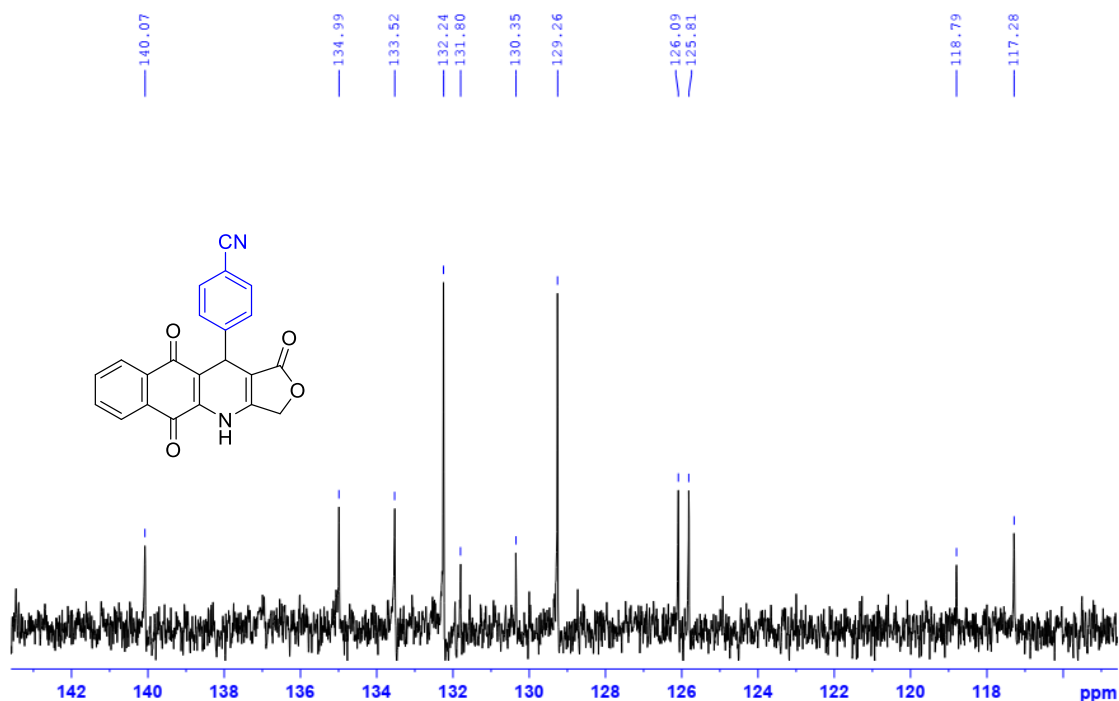


Hình 27: Phổ  $^1\text{H-NMR}$  giãn của dẫn xuất **4g**

## HP245.22-DMSO-C13CPD

Hình 28: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dẫn xuất 4g

## HP245.22-DMSO-C13CPD

Hình 29: Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR giãn của dẫn xuất 4g

Bảng 2: Kết quả gây độc các dòng tế bào KB, HepG2, MCF7, A549, SK-Lu-1, Hek-293 của dẫn xuất **4a-4g**

Hợp chất	IC <sub>50</sub> (μM)					
	KB	HepG2	MCF7	A549	SK-Lu-1	Hek-293
<b>4a[51]</b>	<b>1.16 ± 0.01</b>	<b>&lt; 0.039</b>	<b>2.19 ± 0.02</b>	NA	<b>&lt; 0.039</b>	<b>1.47 ± 0.04</b>
<b>4b[51]</b>	<b>1.54 ± 0.01</b>	<b>&lt; 0.044</b>	<b>1.98 ± 0.04</b>	NA	<b>&lt; 0.044</b>	<b>1.34 ± 0.01</b>
<b>4c[51]</b>	> 2.50	2.24 ± 0.01	> 2.50	NA	<b>1.65 ± 0.03</b>	> 20
<b>4d</b>	<b>0.57 ± 0.02</b>	<b>0.63 ± 0.02</b>	<b>1.61 ± 0.03</b>	<b>0.43 ± 0.01</b>	NA	<b>2.03 ± 0.06</b>
<b>4e</b>	> 2.50	> 2.50	2.23 ± 0.06	1.59 ± 0.03	NA	6.46 ± 0.15
<b>4f</b>	> 2.50	> 2.50	> 2.50	1.12 ± 0.04	NA	7.17 ± 0.16
<b>4g</b>	> 2.50	> 2.50	> 2.50	2.03 ± 0.05	NA	> 20
Elt	1.15 ± 0.01	1.51 ± 0.05	1.82 ± 0.03	1.60 ± 0.02	1.54 ± 0.03	6.18 ± 0.11

Elt: Ellipticine

NA: Không được phân tích