

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC

VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Nguyễn Thị Quỳnh Giang

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN CHẤT
DỊ VÒNG QUINONE BẰNG PHẢN ỨNG DOMINO
VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC
CỦA CÁC CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC**

Chuyên ngành : Hóa hữu cơ

Mã số : 9 44 01 14

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIÊN SĨ HÓA HỌC

Hà Nội - 2023

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

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

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

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện, họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi giờ, ngày tháng năm 2023

Có thể tìm hiểu luận án tại:

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

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Các hợp chất quinone được tìm thấy nhiều trong tự nhiên. Các sản phẩm tổng hợp, bán tổng hợp và tự nhiên của nó chiếm một vị trí quan trọng trong nhiều lĩnh vực hóa học, sinh học do có nhiều hoạt tính sinh học lý thú. Chúng được các nhà hóa học chú ý bởi khả năng gây độc tế bào thông qua quá trình alkyl hóa protein hoặc ADN và ảnh hưởng đến quá trình oxy hóa khử bằng các gốc semiquinone của chúng dưới dạng chất mang gốc tự do. Hoạt tính này thúc đẩy các quá trình viêm, oxy hóa ADN và gây chết tế bào ung thư. Một số loại thuốc dựa trên khung quinone như doxorubicin và mitomycin C đã được sử dụng lâm sàng để hóa trị ung thư. Do đó, các nhà khoa học đang tiếp tục tìm kiếm, phát triển các hợp chất mới dựa trên khung quinone có tiềm năng chống khối u cao hơn.

Các hợp chất dị vòng chứa oxy và nitơ của quinone chiếm tỉ lệ lớn trong lớp chất này, điển hình là các hợp chất khung naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione, naphtho[2,3-*c*]furan, naphtho[2,3-*c*]chromene-7,12-dione, aza-anthraquinone, benzo [*f*]indole-4,9-dione ... Các báo cáo khoa học cho thấy chúng có nhiều hoạt tính như kháng nấm, kháng khuẩn, chống viêm, chống ung thư, chống HIV, chống sốt rét, ký sinh trùng ... Các hợp chất này đã được tổng hợp thành công từ nhiều phương pháp khác nhau như phản ứng domino, phản ứng Michael, phản ứng cộng hợp vòng Diels-Alder, phản ứng Claisen, phản ứng xúc tác kim loại, phản ứng oxy hóa khử, phản ứng coupling, ... Trong đó, phương pháp áp dụng phản ứng domino cho thấy nhiều ưu điểm như gia tăng độ phức tạp của cấu trúc sản phẩm do hình thành nhiều liên kết mới, độ chọn lọc lập thể cao, không cần phân lập các hợp chất trung gian.

Chính vì vậy, chúng tôi đã tiến hành đề tài luận án “*Nghiên cứu tổng hợp một số dẫn chất dị vòng quinone bằng phản ứng domino và đánh giá hoạt tính sinh học của các chất tổng hợp được*” nhằm tổng hợp các hợp

chất dị vòng quinone có cấu trúc mới chứa dị tố oxy và nitơ, có tiềm năng hoạt tính sinh học làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo. Đây là đề tài có ý nghĩa khoa học và thực tiễn. Mục tiêu của đề tài tập trung vào nghiên cứu tổng hợp một số hợp chất dị vòng mới có khung benzo[*g*]chromene-5,10-dione, podophyllotoxin-naphthoquinone, benzo[*a*]pyridazino [3,4-*c*]phenazine dựa trên phản ứng domino đa thành phần, đồng thời đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được thông qua khả năng gây độc tế bào ung thư.

2. Mục tiêu nghiên cứu của luận án

- Nghiên cứu áp dụng phản ứng domino để tổng hợp các dẫn chất quinone mới chứa dị tố oxy và nitơ.

- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất tổng hợp được.

3. Nội dung nghiên cứu của luận án

- Tổng hợp các hợp chất 3-benzoyl-4*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione từ phản ứng domino và xác định cấu trúc hóa học của chúng.

- Tổng hợp các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone từ phản ứng domino và xác định cấu trúc hóa học của chúng.

- Tổng hợp các hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione từ phản ứng domino và xác định cấu trúc hóa học của chúng.

- Tổng hợp các hợp chất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine từ phản ứng domino và xác định cấu trúc hóa học của chúng.

- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số hợp chất tổng hợp được trên các dòng tế bào ung thư: KB, HepG2, SK-Lu-1 (hoặc A549), MCF7.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Chương 1 gồm 24 trang, trình bày tổng quan tài liệu về các hợp chất dị vòng quinone chứa oxy và nitơ các hoạt tính sinh học của chúng; phản ứng domino và các công trình nghiên cứu áp dụng phản ứng domino trong tổng hợp các hợp chất dị vòng quinone.

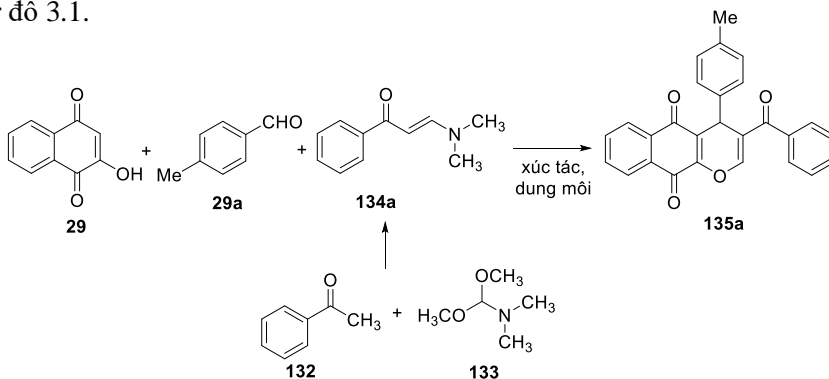
CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

Chương 2 gồm 49 trang, trình bày chi tiết về các phương pháp nghiên cứu, quy trình tổng hợp, tinh chế, hiệu suất phản ứng, các tính chất vật lý của các hợp chất tổng hợp được như hình thái, màu sắc, nhiệt độ nóng chảy và dữ liệu chi tiết các phổ IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HSQC, HMBC và HRMS của chúng.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất 3-benzoyl-4*H*-benzo[*g*] chromene-5,10-dione

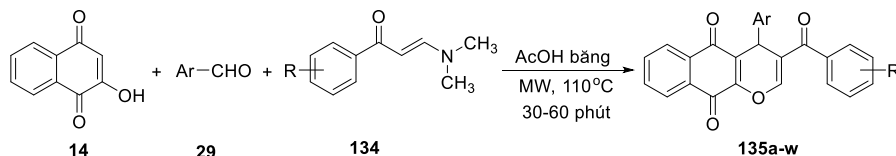
Đầu tiên, chúng tôi đã thực hiện phản ứng tổng hợp hợp chất **135a** từ phản ứng domino đa thành phần giữa 2-hydroxy-1,4-naphtho quinone (**14**), 4-metylbenzaldehyde (**29a**) và enaminone **134a** (được hình thành do sự ngưng tụ của acetophenone (**132**) với *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal DMF-DMA (**133**) trong toluene ở trạng thái hồi lưu trong 1 giờ) theo sơ đồ 3.1.



Sơ đồ 3.1. Tổng hợp hợp chất **135a**

Phản ứng được tiến hành trong thiết bị phản ứng vi sóng với các dung môi khác nhau (CH_3CN , $t\text{-BuOH}$, EtOH , dioxane, toluene, AcOH) ở nhiệt độ từ 80 đến 120°C khi có hoặc không có chất xúc tác. Kết quả thực nghiệm cho thấy, phản ứng tổng hợp hợp chất **135a** đạt hiệu suất cao nhất khi tiến hành ở nhiệt độ 110°C với dung môi acetic acid bằng trong thiết bị phản ứng vi sóng.

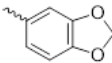
Sử dụng điều kiện tối ưu trên, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp được 23 dẫn xuất 3-benzoyl-4*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione **135a-w** với các nhóm thế aryl khác nhau (sơ đồ 3.2, bảng 3.2). Hiệu suất phản ứng tổng hợp các hợp chất đạt từ 60 đến 88%. Cấu trúc của các hợp chất tổng hợp **135a-w** được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại IR, NMR và HRMS.



Sơ đồ 3.2. Tổng hợp các hợp chất **135a-w**

Bảng 3.2. Các hợp chất **135a-w**

STT	Hợp chất	Ar-	R	Hiệu suất (%)
1	135a	4-MeC ₆ H ₄	H	84%
2	135b	4-MeOC ₆ H ₄	H	63%
3	135c	2-FC ₆ H ₄	H	72%
4	135d	4-BrC ₆ H ₄	H	88%
5	135e	4-CF ₃ C ₆ H ₄	H	68%
6	135f	3-MeO-4-OHC ₆ H ₃	H	66%
7	135g	C ₆ H ₅	4-Me	61%
8	135h	4-MeC ₆ H ₄	4-Me	82%
9	135i	3-MeOC ₆ H ₄	4-Me	69%

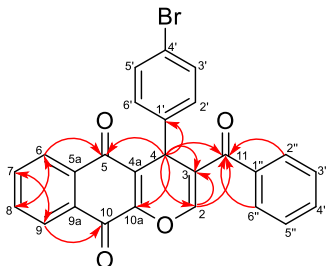
10	135j	4-ClC ₆ H ₄	4-Me	75%
11	135k	4-BrC ₆ H ₄	4-Me	78%
12	135l	C ₆ H ₅	4-F	60%
13	135m	4-MeC ₆ H ₄	4-F	83%
14	135n		4-F	73%
15	135o	2-naphthyl	4-F	65%
16	135p	3-BrC ₆ H ₄	4-F	75%
17	135q	4-BrC ₆ H ₄	4-F	78%
18	135r	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-F	68%
19	135s	C ₆ H ₅	3-OH	63%
20	135t	4-MeC ₆ H ₄	3-OH	77%
21	135u	2-FC ₆ H ₄	3-OH	60%
22	135v	4-BrC ₆ H ₄	3-OH	65%
23	135w	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3-OH	64%

Trên phổ ¹H NMR của hợp chất **135d** (hình 3.2) xuất hiện tín hiệu singlet tại 5,40 ppm (1H, *s*, H-4) của proton H-4 và tín hiệu singlet tại 7.51 ppm (1H, *s*, H-2) của proton H-2 vòng chromene. Các cặp tín hiệu ở vị trí δ_H = 8,16 – 8,15 ppm (1H, *m*, H-9), 8,04 – 8,02 ppm (1H, *m*, H-6), 7,75 – 7,74 ppm (2H, *m*, H-7, H-8) là của 4 proton vòng naphthoquinone. Ngoài ra có tín hiệu của 9 proton của hai vòng thơm xuất hiện chồng lẫn nhau ở vùng trường thấp từ 7,58 đến 7,35 ppm.

Phổ ¹³C NMR của hợp chất **135d** (hình 3.3) xuất hiện đủ tín hiệu của 26 nguyên tử carbon trong phân tử, trong đó có các tín hiệu đặc trưng của 3 nguyên tử carbon carbonyl tại 193,1 ppm (C-11), 182,9 ppm (C-5), 177,8 ppm (C-10). Ở trường cao hơn là tín hiệu của các nguyên tử carbon liên kết với nguyên tử oxy trong vòng chromene tại 150,5 ppm (C-2) và 149,1 ppm (C-10a). Nguyên tử carbon no C-4 cho tín hiệu đặc trưng

tại 34,2 ppm, các tín hiệu còn lại của các nguyên tử carbon vòng naphthoquinone và vòng thơm xuất hiện từ 141,3 đến 120,3 ppm.

Kết quả phân tích phổ HMBC và HSQC của hợp chất **135d** được trình bày trong bảng 3.3 giúp khẳng định chính xác công thức cấu trúc dự kiến và quy kết đầy đủ các tín hiệu proton và carbon.



Bảng 3.3. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **135d**

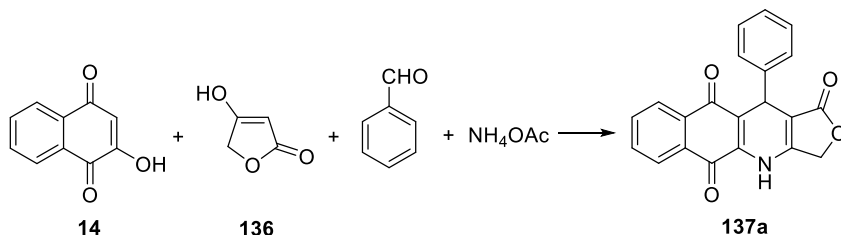
C	δ_c (ppm)	δ_H (ppm) (mult., J (Hz))	Tương tác trên phổ HMBC (H \rightarrow C)
2	150,1	7,51 (1H, <i>s</i>)	3, 10a, 11
3	120,3	-	-
4	34,2	5,40 (1H, <i>s</i>)	2, 3, 4a, 5, 10a, 11 1', 2', 6'
4a	123,7	-	-
5	182,9	-	-
5a	131,7	-	-
6	126,7	8,04-8,02 (1H, <i>m</i>)	5, 8
7	134,7	7,75-7,74 (1H, <i>m</i>)	5a, 9
8	134,0	7,75-7,74 (1H, <i>m</i>)	6
9	126,6	8,16-8,15 (1H, <i>m</i>)	7, 10
9a	130,6	-	-
10	177,8	-	-
10a	149,1	-	-
11	193,1	-	-
1'	141,3	-	-

2'	130,5	7,35 (1H, <i>d</i> , 8,4 Hz)	4', 6'
3'	131,9	7,42 (1H, <i>d</i> , 8,4 Hz)	1', 4'
4'	121,6	-	-
5'	131,9	7,42 (1H, <i>d</i> , 8,4 Hz)	1' 4'
6'	130,5	7,35 (1H, <i>d</i> , 8,4 Hz)	2', 4'
1''	137,5	-	-
2''	128,8	7,58 (1H, <i>dd</i> , 1,8 Hz, 8,4 Hz)	4'', 6'', 11
3''	128,6	7,44 (1H, <i>d</i> , 7,8 Hz)	1''
4''	132,5	7,55 (1H, <i>t</i> , 7,2 Hz)	3', 5'
5''	128,6	7,44 (1H, <i>d</i> , 7,8 Hz)	1''
6''	128,8	7,58 (1H, <i>dd</i> , 1,8 Hz, 8,4 Hz)	2'', 4'', 11

Trên phổ khối phân giải cao của hợp chất **135d** tìm thấy mảnh m/z $[M-H]^-$ 469,0097 và 471,0179 phù hợp với khối lượng tính toán theo lý thuyết cho công thức phân tử $[C_{26}H_{14}BrO_4]^-$ là 469,0075 và 471,0055. Cấu trúc của các hợp chất khác cũng được khẳng định tương tự.

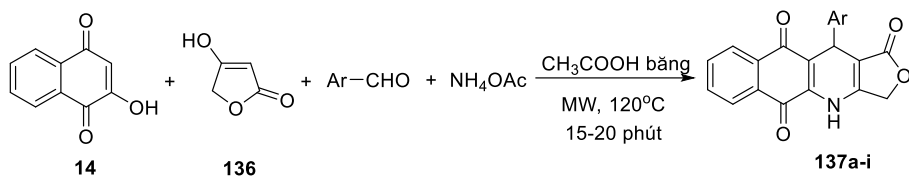
3.2. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone

Bằng phản ứng domino bốn thành phần đi từ các nguyên liệu 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) (1 mmol), benzaldehyde (1 mmol), tetronic acid (**136**) (1 mmol), và amoni acetate (3,0 mmol) với sự hỗ trợ của lò phản ứng vi sóng, chúng tôi đã tổng hợp thành công hợp chất 11-phenyl-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*] quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (**137a**) (Sơ đồ 3.4).



Sơ đồ 3.4. Tổng hợp hợp chất **137a**

Để xác định điều kiện tối ưu tổng hợp hợp chất **137a**, phản ứng được thực hiện trong các dung môi hữu cơ khác nhau như ethanol, t-butanol, và acetic acid băng với sự có mặt của zeolite hấp thụ nước, nhiệt độ phản ứng từ 80 đến 130°C. Kết quả cho thấy phản ứng trong acetic acid băng ở 120°C cho hiệu suất tổng hợp sản phẩm **137a** cao nhất (82%). Sử dụng các điều kiện phản ứng trên, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp thành công 9 dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone **137a-i** với các nhóm thế aryl khác nhau. Các sản phẩm được chứng minh cấu trúc bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, ¹H NMR, ¹³C NMR và HRMS.

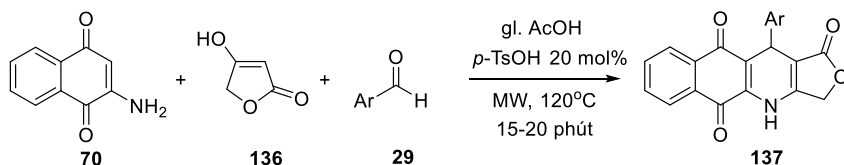


Sơ đồ 3.5. Tổng hợp hợp chất **137a-i** từ phản ứng domino bốn thành phần

Bảng 3.4. Các hợp chất **137a-i**

STT	Hợp chất	R	Thời gian phản ứng	Hiệu suất (%)
1	137a	2-FC ₆ H ₄	15	78
2	137b	4-FC ₆ H ₄	15	80
3	137c	4-BrC ₆ H ₄	15	78
4	137d	4-ClC ₆ H ₄	15	81
5	137e	4-CF ₃ C ₆ H ₄	15	80
6	137f	4-MeOC ₆ H ₄	20	85
7	137g	3-OMe-4-OHC ₆ H ₃	20	79
8	137h	1-naphthyl	20	79
9	137i	2-naphthyl	20	89

Ngoài ra, chúng tôi đã tiến hành thực hiện phản ứng domino ba thành phần đi từ các nguyên liệu 2-amino-1,4-naphthoquinone (**70**), tetronic acid (**136**) và aldehyde thơm hoặc dị vòng **29** như sơ đồ 3.7 để tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone. Phản ứng sử dụng xúc tác *p*-toluenesulfonic acid trong dung môi acetic acid bằng ở 120°C với sự hỗ trợ của thiết bị phản ứng vi sóng.



Sơ đồ 3.7. Tổng hợp hợp chất **137j-x** từ phản ứng domino ba thành phần

Bảng 3.6. Các hợp chất **137j-x**

ST T	Sản phẩm	Ar	Con đường 1		Con đường 2	
			Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)
1	137j	3-OMeC ₆ H ₄	20	83	15	86
2	137k	3-BrC ₆ H ₄	15	79	15	83
3	137l	3-NO ₂ C ₆ H ₄	25	67	15	75
4	137m	C ₆ H ₅	15	82	15	84
5	137n	4-MeC ₆ H ₄	20	88	15	88
6	137o	2-NO ₂ C ₆ H ₄	26	65	15	73
7	137p	3-oxo-1,3-dihydro benzofuran-5-yl	20	82	15	85
8	137q	2-F-4-MeOC ₆ H ₃	20	39	20	71
9	137r	3-F-4-MeOC ₆ H ₃	20	42	20	74
10	137s	2,6-F ₂ -4-MeOC ₆ H ₂	25	37	25	70
11	137t	2-CF ₃ -4-MeOC ₆ H ₃	20	36	20	73

12	137u	2-F-4-OHC ₆ H ₃	20	17	20	72
13	137v	4-(4-fluorophenoxy)C ₆ H ₄	25	vết	25	69
14	137x	4-CF ₃ OC ₆ H ₄	20	69	20	78

Kết quả thực nghiệm cho thấy việc sử dụng phản ứng domino ba thành phần để tổng hợp các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone theo sơ đồ 3.7 thường cho hiệu suất cao và thời gian phản ứng ngắn hơn so với sử dụng phản ứng domino bốn thành phần theo sơ đồ 3.5.

Sau đó, nhóm nghiên cứu của chúng tôi tiếp tục áp dụng phản ứng domino ba thành phần theo qui trình như sơ đồ 3.7 để tổng hợp thêm 8 dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone với hiệu suất cao (79 – 89%) (bảng 3.7). Cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được đặc trưng đầy đủ bởi phổ IR, ¹H NMR, ¹³C NMR và HRMS.

Bảng 3.7. Các hợp chất **137aa-ah**

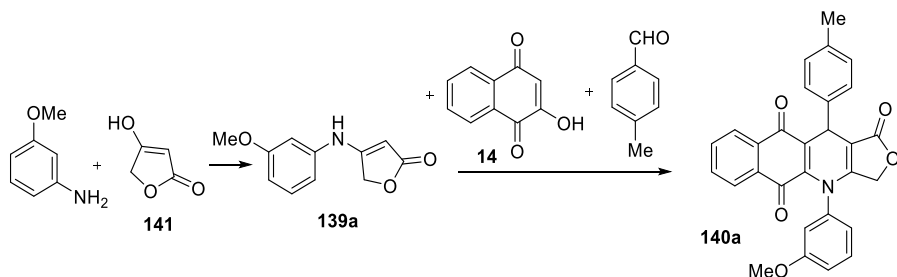
STT	Sản phẩm	Ar	Thời gian phản ứng (phút)	Hiệu suất (%) ^b
1	137aa	2-OHC ₆ H ₄	20	80
2	137ab	4-OHC ₆ H ₄	20	79
3	137ac	4-NO ₂ C ₆ H ₄	15	82
4	137ad	4-CNC ₆ H ₄	15	89
5	137ae	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	15	85
6	137af	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	15	86
7	137ag	pyridin-3-yl	15	81
8	137ah	5-Br-pyridin-2-yl	15	83

Như vậy, bằng phản ứng domino đa thành phần, chúng tôi đã tổng hợp thành công 31 hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone đi từ các nguyên liệu đầu là 2-amino-1,4-naphthoquinone hoặc 2-hydroxy-1,4-

naphthoquinone và amoni acetate, aldehyde cùng với tetronic acid trong dung môi acetic acid bằng dưới sự hỗ trợ của vi sóng.

3.3. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione

Với mục tiêu gắn thêm nhóm thế aryl vào nguyên tử nitơ của khung podophyllotoxin-naphthoquinone chúng tôi đã tiến hành tổng hợp 4-(3-methoxyphenyl)-11-(*p*-tolyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (**140a**) bằng phản ứng domino ba thành phần như sơ đồ 3.9.



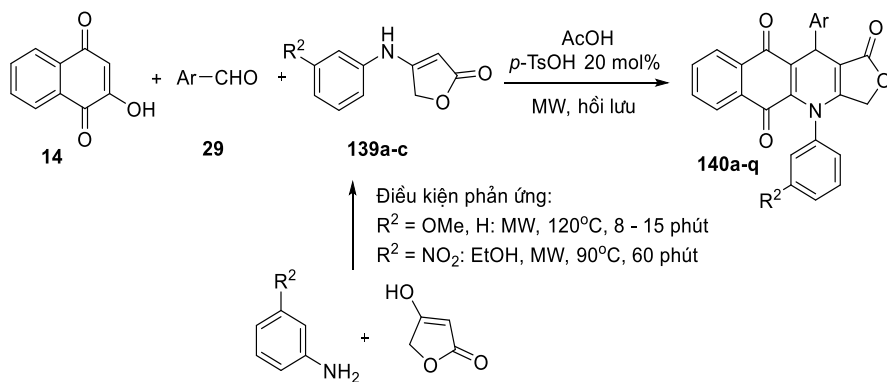
Sơ đồ 3.9. Tổng hợp hợp chất **140a**

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của dung môi và xúc tác đến tổng hợp hợp chất **140a**

ST T	Dung môi	Xúc tác (mol %)	Thời gian phản ứng (phút)	Hiệu suất (%)
1	CH ₃ CN	–	90	0
2	EtOH	–	90	0
3	Toluene	–	90	0
4	AcOH	–	90	0
5	CH ₃ CN	TFA (10 mol%)	20	13
6	EtOH	TFA (10 mol%)	20	17
7	Toluene	TFA (10 mol%)	20	Vết

8	AcOH	TFA (10 mol%)	20	43
9	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH (10 mol%)	20	14
10	EtOH	<i>p</i> -TsOH (10 mol%)	20	20
11	Toluene	<i>p</i> -TsOH (10 mol%)	20	11
12	AcOH	<i>p</i> -TsOH (10 mol%)	20	57
13	AcOH	<i>p</i> -TsOH (20 mol%)	20	83
14	AcOH	<i>p</i> -TsOH (30 mol%)	20	83

Phản ứng được tiến hành trong các dung môi hữu cơ và xúc tác khác nhau (bảng 3.8) để lựa chọn điều kiện phù hợp là sử dụng dung môi acetic acid bằng với 20 mol% *p*-TsOH xúc tác. Sau đó, chúng tôi đã tổng hợp thành công 17 hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*] quinoline-5,10-dione **140a-q** đi từ các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, aldehyde thơm, aniline/dẫn xuất aniline và tetronic acid dưới sự hỗ trợ của vi sóng. Hiệu suất phản ứng tổng hợp các hợp chất đạt 69-86%. Cấu trúc của các hợp chất tổng hợp **140a-q** được chứng minh bằng các phương pháp phổ IR, ¹H NMR, ¹³C NMR và HRMS.



Sơ đồ 3.10. Tổng hợp hợp chất **140a-q**

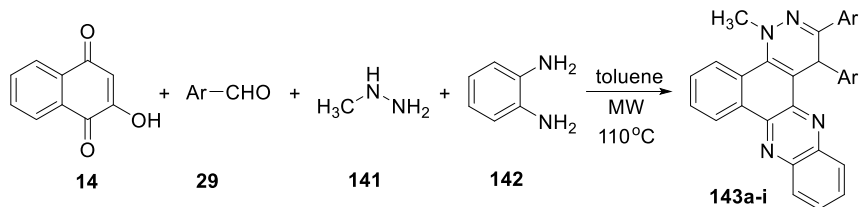
Bảng 3.9. Các hợp chất **140a-q**

ST T	Sản phẩm	Ar	R ²	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)
1	140a	4-MeC ₆ H ₄	3-OMe	20	83
2	140b	4-BrC ₆ H ₄	3-OMe	60	85
3	140c	4-CF ₃ C ₆ H ₄	3-OMe	60	69
4	140d	C ₆ H ₅	3-OMe	60	84
5	140e	4-MeC ₆ H ₄	3-NO ₂	20	80
6	140f	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂	40	83
7	140g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	3-NO ₂	40	80
8	140h	C ₆ H ₅	3-NO ₂	40	86
9	140i	3-OMeC ₆ H ₄	3-NO ₂	40	78
10	140j	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-NO ₂	60	81
11	140k	4-MeC ₆ H ₄	H	40	79
12	140l	4-BrC ₆ H ₄	H	40	81
13	140m	4-CF ₃ C ₆ H ₄	H	40	80
14	140n	C ₆ H ₅	H	40	82
15	140o	3-OMeC ₆ H ₄	H	40	79
16	140p	3-NO ₂ C ₆ H ₄	H	40	82
17	140q	4-ClC ₆ H ₄	H	40	81

3.4. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine

Ngoài ra, chúng tôi đã tiến hành phản ứng domino đa thành phần từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm hoặc dị vòng **29a-i**, methylhydrazine (**132**) và *o*-phenylenediamine (**142**) theo sơ đồ 3.12 nhằm tổng hợp hợp chất dị vòng mới có chứa gốc dị vòng có gốc phenazine và pyridazine, là các tiểu đơn vị cấu trúc có trong nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học. Hiệu suất các phản ứng tổng hợp các hợp chất **143a-i** sau khi tinh

chế sản phẩm đạt từ 41 đến 63%. Các hợp chất này được chứng minh cấu trúc bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR và HRMS.



Sơ đồ 3.12. Tổng hợp các hợp chất **143a-i**

Bảng 3.11. Các hợp chất **143a-i**

STT	Hợp chất	R	Hiệu suất (%)
1	143a	C_6H_5	52
2	143b	4-ClC ₆ H ₄	55
3	143c	3-BrC ₆ H ₄	63
4	143d	4-BrC ₆ H ₄	60
5	143e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	48
6	143f	4-SO ₂ (CH ₃)C ₆ H ₄	41
7	143g	3-MeOC ₆ H ₄	57
8	143h	4-MeOC ₆ H ₄	50
9	143i	2-naphthyl	45

Chúng tôi cũng đã tiến hành phản ứng tương tự với các aldehyde thơm có nhóm thế ở vị trí ortho (Ar = 2-FC₆H₄, 2-OMe C₆H₄, 2-NO₂-5-OHC₆H₃). Tuy nhiên, phản ứng của các aldehyde này với 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), methylhydrazine (**141**) và *o*-phenylenediamine (**142**) không hợp chất **143**. Điều này có thể giải thích là do sự cản trở steric giữa nhóm được thế của aldehyde và nguyên tử nitơ trên lõi phenazine.

3.5. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào

Các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **137**, *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **140** và benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]

phenazine **143** được lựa chọn tiến hành đánh giá hoạt tính gây độc tế bào đối với các dòng tế bào ung thư ở người gồm thư ung thư biểu mô KB, ung thư gan HepG2, ung thư phổi SK-Lu-1 hoặc A549, ung thư vú MCF-7 và tế bào lành Hek-293 với chất đối chứng ellipticine.

3.5.1. Kết quả đánh giá hoạt tính của các hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione

Bảng 3.13. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất **140a-q**

TT	Hợp chất	IC ₅₀ (μM)				
		KB	HepG2	A549	MCF7	Hek-293
1	140a	> 20	15,75 ± 1,08	> 20	> 20	–
2	140b	> 20	> 20	> 20	> 20	–
3	140c	> 20	> 20	> 20	> 20	–
4	140d	14,97 ± 1,11	2,22 ± 0,22	11,26 ± 0,65	9,21 ± 0,33	3,87 ± 0,15
5	140e	> 20	> 20	> 20	> 20	–
6	140f	> 20	> 20	> 20	> 20	–
7	140g	> 20	> 20	13,48 ± 0,94	> 20	–
8	140h	17,22 ± 1,08	12,91 ± 1,08	6,13 ± 0,32	10,39 ± 0,47	–
9	140i	> 20	1,23 ± 0,10	16,17 ± 1,01	1,98 ± 0,30	37,89 ± 4,00
10	140j	> 20	> 20	7,75 ± 0,29	> 20	–
11	140k	> 20	> 20	> 20	> 20	–
12	140l	11,03 ± 1,79	2,97 ± 0,30	11,25 ± 0,70	9,23 ± 0,42	10,15 ± 0,58
13	140m	16,41 ± 1,03	9,12 ± 0,68	9,31 ± 0,72	8,30 ± 0,51	15,13 ± 1,00
14	140n	8,79 ± 0,36	0,95 ± 0,12	9,08 ± 0,36	0,91 ± 0,12	10,33 ± 1,54
15	140o	12,99 ± 0,62	7,07 ± 0,33	12,32 ± 0,82	11,16 ± 1,11	11,47 ± 1,12
16	140p	5,79 ± 0,22	0,63 ± 0,02	7,23 ± 0,32	0,81 ± 0,19	4,96 ± 0,36
17	140q	> 20	> 20	> 20	> 20	–
Ellipticine		1,33 ± 0,20	1,42 ± 0,20	2,55 ± 0,20	2,35 ± 0,20	4,16 ± 0,22

Kết quả chi tiết được trình bày trong bảng 3.13 cho thấy hợp chất **140d**, **140h**, **140i** và **140l-p** có giá trị IC_{50} từ thấp đến trung bình đối với các dòng tế bào được đánh giá ($IC_{50} < 18 \mu M$) ngoại trừ hợp chất **140i** không thể hiện hoạt động đáng kể đối với dòng tế bào KB. Các hợp chất **140i**, **140n** và **140p** gây độc đối với các tế bào HepG2 và MCF-7 tương tự như ellipticine với $IC_{50} < 2 \mu M$. Các hợp chất **140d** và **140l** thể hiện hoạt tính ức chế cao đối với dòng tế bào HepG2 với $IC_{50} = 2,22$ và $2,97 \mu M$ tương ứng.

Ngoài ra, khả năng gây độc tế bào có chọn lọc của các hợp chất này cũng được đánh giá bằng cách sử dụng tế bào phôi thận lành tính (Hek-293). Kết quả cho thấy các hợp chất tổng hợp được không gây độc hoặc có mức độ độc hại trung bình đối với Hek-293 với giá trị IC_{50} từ 3,87 đến 37,89 μM .

3.5.2. Kết quả đánh giá hoạt tính của các hợp chất benzo[a]pyridazino [3,4-c]phenazine

Bảng 3.1. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất **143a-i**

TT	Hợp chất	IC_{50} (μM)				
		KB	HepG2	Lu-1	MCF7	Hek-293
1	143a	$19,41 \pm 0,40$	$10,48 \pm 0,20$	$18,55 \pm 0,25$	$22,04 \pm 0,50$	> 100
2	143b	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
3	143c	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
4	143d	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
5	143e	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
6	143f	$62,48 \pm 1,80$	$44,68 \pm 1,03$	> 100	$62,74 \pm 1,17$	> 100
7	143g	$64,41 \pm 0,80$	$36,32 \pm 0,27$	$55,96 \pm 1,06$	$70,66 \pm 1,49$	> 100
8	143h	$16,70 \pm 0,34$	$14,62 \pm 0,15$	$18,25 \pm 0,23$	$21,83 \pm 0,19$	$73,44 \pm 1,34$
9	143i	> 100	$81,42 \pm 0,94$	> 100	> 100	> 100
Ellipticine		$1,26 \pm 0,05$	$1,34 \pm 0,04$	$1,83 \pm 0,05$	$2,48 \pm 0,05$	$6,58 \pm 0,04$

Kết quả thử nghiệm gây độc tế bào ung thư của các dẫn xuất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **143a-i** cho thấy các hợp chất có nhóm thế -Cl, -Br, -NO₂ (**143b-e**) không thể hiện hoạt tính đối với cả bốn dòng tế bào ung thư, trong khi hợp chất **143f** có nhóm -SO₂CH₃ cũng chỉ thể hiện hoạt tính yếu đối với các dòng tế bào KB, HepG2 và MCF7 với các giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 44 đến 63 μM. Các hợp chất có nhóm methoxy -OCH₃ ở vòng aryl (**143g-h**) cho thấy hoạt tính ức chế cao hơn so với các hợp chất **143b-f**. Đặc biệt, hợp chất **143h** (Ar = 4-OMeC₆H₅) và hợp chất **143a** (Ar = C₆H₅) thể hiện tác dụng gây độc tế bào tốt trên cả bốn dòng tế bào được thử nghiệm với các giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 10 đến 23 μM. Ngoài ra, kết quả cho thấy các hợp chất **143a-i** đều thể hiện độc tính thấp hơn đối với các tế bào Hek-293.

3.5.3. Kết quả đánh giá hoạt tính của các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone

Kết quả cho thấy hầu hết các hợp chất này đều thể hiện hoạt tính gây độc đối với các tế bào ung thư được thử nghiệm ở những nồng độ khác nhau, trong đó có 26/31 hợp chất có hoạt tính mạnh với giá trị IC₅₀ < 2,5 μM.

Bảng 3.15. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **137a-p**

T T	Hợp chất	IC ₅₀ (μM)				
		KB	HepG2	Lu-1	MCF7	Hek-293
1	137a	1,19 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,28 ± 0,01	> 2,50	10,30 ± 0,10
2	137b	2,16 ± 0,07	0,44 ± 0,01	0,28 ± 0,03	> 2,50	5,35 ± 0,21
3	137c	2,14 ± 0,11	1,50 ± 0,01	0,45 ± 0,01	> 2,50	8,27 ± 0,14
4	137d	1,46 ± 0,01	1,35 ± 0,01	0,50 ± 0,01	> 2,50	5,89 ± 0,12
5	137e	0,80 ± 0,01	1,24 ± 0,01	0,51 ± 0,01	> 2,50	7,59 ± 0,17
6	137f	0,88 ± 0,02	2,06 ± 0,02	0,88 ± 0,05	> 2,50	8,17 ± 0,04
7	137g	1,90 ± 0,02	0,41 ± 0,01	0,41 ± 0,01	> 2,50	1,41 ± 0,01

8	137h	> 2,50	> 2,50	> 2,50	> 2,50	14,68 ± 0,12
9	137i	> 2,50	1,68 ± 0,07	1,02 ± 0,05	> 2,50	7,61 ± 0,05
10	137j	1,23 ± 0,01	0,46 ± 0,01	< 0,040	> 2,50	9,35 ± 0,44
11	137k	1,71 ± 0,07	< 0,036	< 0,036	> 2,50	7,20 ± 0,05
12	137l	1,16 ± 0,01	< 0,039	< 0,039	2,19 ± 0,02	1,47 ± 0,04
13	137m	1,54 ± 0,01	< 0,044	< 0,044	1,98 ± 0,04	1,34 ± 0,01
14	137n	> 2,50	2,24 ± 0,01	1,65 ± 0,03	> 2,50	21,59 ± 0,40
15	137o	2,34 ± 0,26	> 2,50	2,22 ± 0,04	> 2,50	9,95 ± 0,01
16	137p	1,86 ± 0,02	0,47 ± 0,01	0,08 ± 0,01	> 2,50	4,78 ± 0,14
Ellipticine		1,75 ± 0,03	1,66 ± 0,03	1,54 ± 0,03	1,58 ± 0,03	1,69 ± 0,04

Bảng 3.16. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất **137q-x**

T	Hợp chất	IC ₅₀ (µM)				
		KB	HepG2	A549	MCF7	Hek-293
1	137q	2,54 ± 0,01	3,13 ± 0,01	4,42 ± 0,01	2,65 ± 0,01	21,87 ± 0,01
2	137r	2,36 ± 0,01	3,24 ± 0,01	1,13 ± 0,07	3,43 ± 0,03	10,04 ± 0,10
3	137s	> 5,00	> 5,00	> 5,00	> 5,00	40,06 ± 0,21
4	137t	> 5,00	> 5,00	> 5,00	> 5,00	21,91 ± 0,26
5	137u	1,86 ± 0,03	> 5,00	1,82 ± 0,01	2,69 ± 0,03	1,54 ± 0,14
6	137v	0,60 ± 0,01	1,05 ± 0,03	> 5,00	2,12 ± 0,04	3,68 ± 0,02
7	137x	1,11 ± 0,01	1,11 ± 0,03	1,39 ± 0,10	2,59 ± 0,03	1,08 ± 0,01
Ellipticine		1,53 ± 0,04	1,50 ± 0,03	1,58 ± 0,03	1,83 ± 0,07	6,33 ± 0,04

Bảng 3.17. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất **137aa-ah**

T	Hợp chất	IC ₅₀ (µM)				
		KB	HepG2	A549	MCF7	Hek-293
1	137aa	0,57 ± 0,02	0,63 ± 0,02	0,43 ± 0,01	1,61 ± 0,03	2,03 ± 0,06
2	137ab	> 2,50	> 2,50	1,59 ± 0,03	2,23 ± 0,06	6,46 ± 0,15
3	137ac	> 2,50	> 2,50	1,12 ± 0,04	> 2,50	7,17 ± 0,16
4	137ad	> 2,50	> 2,50	2,03 ± 0,05	> 2,50	> 20

5	137ae	0,52 ± 0,02	0,53 ± 0,02	1,10 ± 0,02	2,28 ± 0,07	2,23 ± 0,08
6	137af	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,62 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,03 ± 0,01
7	137ag	0,62 ± 0,01	> 2,50	0,61 ± 0,02	1,96 ± 0,04	1,81 ± 0,05
8	137ah	> 2,50	> 2,50	> 2,50	> 2,50	> 20
Ellipticine		1,15 ± 0,01	1,51 ± 0,05	1,60 ± 0,02	1,82 ± 0,03	6,18 ± 0,11

Nhìn chung các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **137a-ah** có khả năng ức chế gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư MCF7 ít hơn so với các dòng tế bào ung thư khác với $IC_{50} > 2,50 \mu M$. Nhiều hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone tổng hợp được cho thấy hoạt tính ức chế cao hơn so với hoạt tính của ellipticine tham chiếu. Đặc biệt, các hợp chất **137j** (Ar = 3-MeOC₆H₄), **137k** (Ar = 3-BrC₆H₄), **137l** (Ar = 3-NO₂C₆H₄), **137m** (Ar = C₆H₅) và **137af** (Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂) được phát hiện là chất chống ung thư mạnh nhất trong dãy chất với $IC_{50} < 40$ nM chống lại tế bào HepG2, SK-Lu-1 hoặc KB. Các hợp chất **137h** (Ar = 1-naphthyl), **137s** (Ar = 2,6-F₂-4-MeOC₆H₂), **137t** (Ar = 2-CF₃-4-MeOC₆H₃), **137ah** (Ar = 5-Br-pyridin-2-yl) ít gây độc tế bào hơn đối với cả 4 dòng tế bào ung thư so với các chất tương tự được tổng hợp khác với $IC_{50} > 2,50 \mu M$. Ngoài ra, tất cả các hợp chất **137a-ah** (ngoại trừ **137af**) thể hiện độc tính thấp hoặc trung bình đối với các tế bào Hek-293 với giá trị IC_{50} hơn 1,08 μM đến > 20 μM .

Ngoài ra, để làm rõ hơn về cơ chế tác dụng của các hợp chất gây độc tế bào mạnh **137j** và **137k**, chúng tôi đã tiến hành các nghiên cứu hoạt động *in vitro* của chúng đối với sự phát triển của chu kỳ tế bào, quá trình apoptosis và mô phỏng docking. Kết quả xác nhận các hợp chất này có hoạt tính chống tăng sinh thông qua việc bắt giữ tế bào ở pha G2/M, gây ra những thay đổi đáng kể về hình thái tế bào như sự phân mảnh nhân và ngưng tụ chất nhiễm sắc - những dấu hiệu nổi bật của quá trình apoptosis của nhân tế bào. Ngoài ra, các hợp chất **137j** và **137k** thể hiện khả năng kích hoạt enzyme caspase-3/7 trong các tế bào ung thư ở người LU-1 cao

gấp 4-5 lần so với chất đối chứng ellipticine. Thử nghiệm với kit Annexin V và PI/dead cell apoptosis[®], các hợp chất **137j**, **k** có tác dụng chống tăng sinh thông qua việc kích hoạt quá trình tự hủy tế bào của các tế bào LU-1, đặc biệt là trong giai đoạn apoptotic sớm.

Mô phỏng docking bằng phần mềm BIOVIA Discovery Studio Visualizer, các hợp chất **137j** và **137k** thể hiện hoạt động như một chất ức chế tubulin cổ điển, tương tác tương tự colchicine với các phân tử ở vùng 1 và 2 của CBS nhưng có ái lực chống lại mục tiêu tubulin thấp hơn.

KẾT LUẬN

1. Chúng tôi đã đưa ra quy trình mới tổng hợp thành công 23 hợp chất 3-benzoyl-4*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione **135a-w** từ phản ứng domino ba thành phần và đề xuất cơ chế phản ứng tạo thành sản phẩm từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, arylenaminone và các aldehyde, hiệu suất các phản ứng đạt 60 – 88%.

2. Đã đưa ra quy trình mới tổng hợp thành công 31 hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **137a-x**, **137aa-ah** từ phản ứng domino đa thành phần và đề xuất cơ chế phản ứng tạo thành sản phẩm từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone hoặc 2-amino-1,4-naphthoquinone, acid tetronic và các aldehyde, , hiệu suất các phản ứng đạt 69 – 89%.

3. Đã đưa ra quy trình mới tổng hợp thành công 17 hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **140a-q** từ phản ứng domino bốn thành phần và đề xuất cơ chế phản ứng tạo thành sản phẩm từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, aniline/dẫn xuất aniline, tetronic acid và các aldehyde, hiệu suất các phản ứng đạt 69 – 86%.

4. Đã đưa ra quy trình mới tổng hợp thành công 09 hợp chất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **143a-i** từ phản ứng domino bốn thành phần và đề xuất cơ chế phản ứng tạo thành sản phẩm từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, methyl hydrazine và *o*-phenylenediamine và các aldehyde, hiệu suất các phản ứng đạt 41 – 63%.

5. Đã đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của 57 hợp chất tổng hợp được trên các dòng tế bào ung thư: KB, HepG2, SK-Lu-1 (hoặc A549), MCF7. Kết quả cho thấy 43/57 hợp chất có khả năng gây độc tế bào ung thư khảo sát, trong đó 25 hợp chất thể hiện hoạt tính mạnh với giá trị IC₅₀ thấp hơn chất chuẩn ellipticine trong phép thử đồng thời. Các hợp chất **137i**, **137j**,

137k, 137l, 137af có hoạt tính gây độc tế bào ung thư tốt nhất với $IC_{50} < 50$ nM.

6. Bước đầu đã chứng minh cơ chế chống ung thư của các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **137j, 137k** là bắt giữ pha G2/M của chu kỳ tế bào, kích hoạt enzyme caspase-3/7 và quá trình apoptosis. Thêm vào đó, cơ chế ức chế tubulin của hai hợp chất này cũng đã được đề xuất thông qua mô phỏng docking phân tử.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Đã đưa ra 4 quy trình mới tổng hợp thành công các hợp chất dị vòng quinone từ phản ứng domino đa thành phần.

2. Đã tổng hợp được 80 hợp chất dị vòng quinone mới, chưa thấy công bố trong các tài liệu trước đó, bao gồm:

- 23 hợp chất 3-benzoyl-4*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione **135a-w**.
- 31 hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **137a-x, 137aa-ah**.
- 17 hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **140a-q**.
- 09 hợp chất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **143a-i**.

3. Đã đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của 57 hợp chất tổng hợp được trên các dòng tế bào ung thư: KB, HepG2, SK-Lu-1 (hoặc A549), MCF7. Kết quả cho thấy 43/57 hợp chất có khả năng gây độc tế bào ung thư khảo sát, trong đó 25 hợp chất thể hiện hoạt tính mạnh với giá trị IC_{50} thấp hơn chất chuẩn ellipticine trong phép thử đồng thời. Các hợp chất **137i, 137j, 137k, 137l, 137af** có hoạt tính gây độc tế bào ung thư tốt nhất với $IC_{50} < 50$ nM.

4. Bước đầu đã chứng minh cơ chế chống ung thư của các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **137j, 137k** là bắt giữ pha G2/M của chu kỳ tế bào, kích hoạt enzyme caspase-3/7 và quá trình apoptosis. Thêm vào đó, cơ chế ức chế tubulin của hai hợp chất này cũng đã được đề xuất thông qua mô phỏng docking phân tử.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Giang Le-Nhat-Thuy, Tuyet Anh Dang Thi, Phuong Hoang Thi, **Quynh Giang Nguyen Thi**, Ha-Thanh Nguyen, Doan Vu Ngoc, Tuan-Anh Nguyen, Tuyen Van Nguyen, 2021, Multicomponent synthesis of novel 3-benzoyl-4*h*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione derivatives, *Tetrahedron Letters*, 75, 153215.

2. **Quynh Giang Nguyen Thi**, Giang Le-Nhat-Thuy, Tuyet Anh Dang Thi, Phuong Hoang Thi, Anh Nguyen Tuan, Thu Ha Nguyen Thi, Thanh Tra Nguyen, Thanh Nguyen Ha, Ha Hoang Mai, Tuyen Van Nguyen, 2021, Synthesis of novel potent cytotoxicity podophyllotoxin-naphthoquinone compounds via microwave-assisted multicomponent domino reactions, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 37, 127841.

3. Ha Thanh Nguyen, **Quynh Giang Nguyen Thi**, Thu Ha Nguyen Thi, Phuong Hoang Thi, Giang Le-Nhat-Thuy, Tuyet Anh Dang Thi, Bao Le-Quang, Hai Pham-The and Tuyen Van Nguyen, 2022, Synthesis and biological activity, and molecular modelling studies of potent cytotoxic podophyllotoxin-naphthoquinone compounds, *RSC Advances*, 12, 22004.

4. Nguyen Ha Thanh, Hoang Thi Phuong, Le Thi Tu Anh, Le Nhat Thuy Giang, **Nguyen Thi Quynh Giang**, Nguyen Tuan Anh, Dang Thi Tuyet Anh and Phan Van Kiem, 2022, Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Fluoro and Trifluoromethyl Substituents Containing Novel Naphthoquinone-Fused Podophyllotoxins, *Natural Product Communications*, Volume 17(10), 1–6.

5. Ha Thanh Nguyen, Giang Le-Nhat-Thuy, Phuong Hoang Thi, **Quynh Giang Nguyen Thi**, Tuan Anh Nguyen, Thu Ha Nguyen Thi, Tuyet Anh Dang Thi, and Tuyen Van Nguyen, 2022, Microwave-Assisted Three-Component Synthesis of Novel *N*-arylated-Dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-Diones and Their Potential Cytotoxic Activity, *Chemistry & Biodiversity*, 19(8), e202200359.

6. Giang Le-Nhat-Thuy, Tuyet Anh Dang Thi, **Quynh Giang Nguyen Thi**, Phuong Hoang Thi, Tuan Anh Nguyen, Ha Thanh Nguyen, Thu Ha Nguyen Thi, Hoang Sa Nguyen, Tuyen Van Nguyen, 2021, Synthesis and biological evaluation of novel benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 43, 128054.