

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
DI VÒNG QUINONE BẰNG PHẢN ỨNG DOMINO
VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC
CỦA CÁC CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỮU CƠ

NGUYỄN THỊ QUỲNH GIANG

HÓA HỮU CƠ

2023

Hà Nội - 2023

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
DI VÒNG QUINONE BẰNG PHẢN ỨNG DOMINO
VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC
CỦA CÁC CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỮU CƠ

Mã số: 9 44 01 14

Xác nhận của Học viện
Khoa học và Công nghệ



Người hướng dẫn 1

GS.TS. Nguyễn Văn Tuyên

Người hướng dẫn 2

PGS.TS. Đặng Thị Tuyết Anh

Hà Nội - 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án này là công trình nghiên cứu của mình dưới sự hướng dẫn khoa học của tập thể hướng dẫn. Các kết quả nghiên cứu được công bố chung với các tác giả khác đã được sự nhất trí của đồng tác giả khi đưa vào luận án. Các số liệu, kết quả được trình bày trong luận án là hoàn toàn trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác ngoài các công trình công bố của tôi và nhóm nghiên cứu. Các tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ, trung thực, rõ ràng. Luận án được hoàn thành trong thời gian tôi làm nghiên cứu sinh tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Hà Nội, ngày 10 tháng 09 năm 2023

Tác giả luận án



NCS. Nguyễn Thị Quỳnh Giang

LỜI CẢM ƠN

Với lòng biết ơn sâu sắc, em xin gửi lời cảm ơn chân thành tới GS.TS. Nguyễn Văn Tuyên và PGS.TS. Đặng Thị Tuyết Anh đã giao đề tài và trực tiếp hướng dẫn, tận tâm chỉ bảo, giúp đỡ em trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi cũng được gửi lời cảm ơn chân thành đến TS. Lê Nhật Thùy Giang, TS. Nguyễn Hà Thanh, ThS. Hoàng Thị Phương, ThS. Nguyễn Tuấn Anh, các nghiên cứu viên phòng Hóa sinh ứng dụng, các cán bộ Viện Hóa học, TS Phạm Thế Hải (trường ĐH Dược Hà Nội) đã giúp đỡ tôi về mặt thực nghiệm trong thời gian thực hiện luận án.

Em xin cảm ơn các thầy cô khoa Hóa học, Học viện Khoa học và Công nghệ đã giảng dạy, hướng dẫn em hoàn thành các học phần và các chuyên đề trong chương trình đào tạo; cảm ơn Ban Lãnh đạo, phòng Đào tạo, các phòng chức năng của Học viện Khoa học và Công nghệ đã giúp đỡ em hoàn thành các thủ tục trong thời gian học tập và thực hiện luận án.

Em cũng xin cảm ơn Ban lãnh đạo Viện Hóa học đã tạo điều kiện thuận lợi về thời gian, công việc và thủ tục để em học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến gia đình, người thân, bạn bè, đồng nghiệp đã luôn đồng hành và giúp đỡ tôi về mọi mặt trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 10 tháng 09 năm 2023

Tác giả luận án



Nguyễn Thị Quỳnh Giang

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Ký hiệu	Diễn giải
A549	Dòng tế bào ung thư phổi A549
AchE	Enzyme acetylcholinesterase
AcOH	Acetic acid
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome – Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải do virus HIV
ATPase	Enzyme Adenosine 5'-TriPhosphatase
br s	broad singlet
[bmim+][Br-]	1-Butyl-3-methylimidazolium bromide
CAL-27	Dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến vảy miệng CAL-27
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate – Adenosine monophosphate vòng
CAN	Ceric ammonium nitrate
CAOV-3	Dòng tế bào ung thư buồng trứng CAOV-3
d	doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	Dichloromethane
dd	doublet of doublet
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimethylformamide dimethyl acetal
DNA	Deoxyribonucleic acid
EDDA	Ethylenediaminediacetic acid
Et ₃ N	Triethylamine
EtOAc	Ethyl acetate
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy – phổ hồng ngoại biến đổi Fourier
Hep-G2	Dòng tế bào ung thư gan Hep-G2
HL-60	Dòng tế bào ung thư máu HL-60
HMBC	Heteronuclear multiple bond connectivity – Phổ HMBC (Phổ tương tác dị hạt nhân qua nhiều liên kết)
HSQC	Heteronuclear single-quantum coherence – Phổ HSQC (Phổ tương tác dị hạt nhân qua một liên kết)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry – Phổ khối lượng phân giải cao
<i>h</i> TopII	human topoisomerase II – enzyme topoisomerase II ở người
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration – Nồng độ tác dụng ức chế

	50% sự tăng sinh dòng tế bào thử nghiệm
IR	Infrared Spectroscopy – Phổ hồng ngoại
K562	Dòng tế bào ung thư máu K562
KB	Dòng tế bào ung thư biểu mô KB
LDA	Lithium diisopropylamide
Lu-1	Dòng tế bào ung thư phổi Lu-1
m	multiplet
MCF-7	Dòng tế bào ung thư vú MCF-7
MeCN	Acetonitrile
Mn(OAc) ₃	Manganese(III) acetate
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide
P388	Dòng tế bào ung thư bạch cầu ở chuột
PBS	Phosphate-buffered saline
PC-3	Dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến tiền liệt PC-3
Pd(OAc) ₂	Palladium (II) acetate
Ph ₃ P	Triphenylphosphine
p-TsOH	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid
q	quartet
Rnase	Ribonuclease: enzyme thủy phân liên kết của phân tử RNA
rt	Nhiệt độ phòng
s	singlet
t	triplet
td	triplet of doublet
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography – Sắc ký lớp mỏng
Δ	Đun nóng
¹³ C NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon ¹³ C
¹ H NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ¹ H

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Tổng hợp naphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione bằng phản ứng oxy hóa demethyl hóa	5
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp furanonaphthoquinone bằng phản ứng phản ứng cộng đóng vòng liên hoàn gốc	6
Sơ đồ 1.3. Tổng hợp furanonaphthoquinone bằng phản ứng domino với xúc tác CAN	6
Sơ đồ 1.4. Tổng hợp 2-amino-naphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione bằng phản ứng domino	7
Sơ đồ 1.5. Tổng hợp 2-arylcarbonyl-3-aryl-4,9-dihydronaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione bằng phản ứng domino	7
Sơ đồ 1.6. Tổng hợp 3-diethoxyphosphorylnaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione bằng phản ứng domino.....	8
Sơ đồ 1.7. Tổng hợp naphthofuro[3,2- <i>c</i>]quinoline-6,7,12-trione	8
Sơ đồ 1.8. Tổng hợp pentalongin và psychorubrin	10
Sơ đồ 1.9. Tổng hợp 6 <i>H</i> -naphtho[2,3- <i>c</i>]chromene-7,12-dione bằng xúc tác palladium.....	10
Sơ đồ 1.10. Tổng hợp các dẫn xuất của pentalongin bằng phản ứng domino.....	11
Sơ đồ 1.11. Tổng hợp 2-amino-4 <i>H</i> -chromene-naphthoquinone bằng phản ứng domino	11
Sơ đồ 1.12. Tổng hợp 1,4-dihydropyrano[2,3- <i>c</i>]pyrazol-6-amine bằng phản ứng domino	11
Sơ đồ 1.13. Tổng hợp 2 <i>H</i> -pyranonaphthoquinone bằng phản ứng domino.....	12
Sơ đồ 1.14. Tổng hợp 3,4-dihydro-12-phenyl-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>] xanthene-1,6,11(12 <i>H</i>)-trione bằng phản ứng domino.....	12
Sơ đồ 1.15. Tổng hợp 2 <i>H</i> -pyranonaphthoquinone bằng phản ứng domino.....	12
Sơ đồ 1.16. Tổng hợp 2-(alkylamino)-3-nitro-4-(aryl)-4 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]chromene-5,10-dione bằng phản ứng domino	13
Sơ đồ 1.17. Tổng hợp 1 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]pyrazolo[3,4- <i>b</i>]quinoline-5,10-dione bằng phản ứng domino.....	14
Sơ đồ 1.18. Tổng hợp 3-(2-hydroxybenzoyl)-1-aza-antraquinone bằng phản ứng domino	14
Sơ đồ 1.19. Tổng hợp 1-aza-antraquinone bằng phản ứng domino	15
Sơ đồ 1.20. Tổng hợp các chất benzo[<i>g</i>]quinoline-5,10-dione bằng phản ứng domino ..	15
Sơ đồ 1.21. Tổng hợp các chất benzo[<i>g</i>]quinoline-5,10-dione bằng phản ứng domino ..	15
Sơ đồ 1.22. Tổng hợp các chất lai styryl-dihydropyridine-naphthoquinone-pyrazole bằng phản ứng domino.....	16

Sơ đồ 1.23. Tổng hợp bostrycoidin và 9-O-metyl bostrycoidin phản ứng Diels - Alder	17
Sơ đồ 1.24. Tổng hợp 2-aza-anthraquinon bằng phương pháp phthalide.....	17
Sơ đồ 1.25. Tổng hợp các chất 2-aza-anthraquinone.....	18
Sơ đồ 1.26. Tổng hợp các chất benzo[g]pyrrolo[1,2- <i>b</i>]isoquinoline-6,11-dione bằng phản ứng domino	18
Sơ đồ 1.27. Tổng hợp các chất benzo[f]pyrido[1,2- <i>a</i>]indole-6,11-dione dùng xúc tác Cu	19
Sơ đồ 1.28. Tổng hợp các chất benzo[f]indole-4,9-dione dùng xúc tác Mn	19
Sơ đồ 1.29. Tổng hợp các chất benz[f]indole-4,9-dione dùng xúc tác Ce.....	20
Sơ đồ 1.30. Tổng hợp benzo[f]indole-4,9-dione theo L. Zhang	20
Sơ đồ 1.31. Tổng hợp benzo[f]indole-4,9-dione theo Anjaiah Aitha.....	20
Sơ đồ 1.32. Tổng hợp benzo[<i>a</i>]phenazine bằng phản ứng domino.....	21
Sơ đồ 1.33. Tổng hợp 11 <i>H</i> -benzo[<i>a</i>]benzo[6,7]chromeno[2,3- <i>c</i>]phenazine-11,16(17 <i>H</i>)-dione bằng phản ứng domino	22
Sơ đồ 1.34. Tổng hợp các chất furo[2,3- <i>d</i>]pyridazin-4(5 <i>H</i>)-one bằng phản ứng domino	22
Sơ đồ 1.35. Tổng hợp các chất 7-arylbenzo[<i>c</i>]acridine-5,6-dione bằng phản ứng domino	22
Sơ đồ 1.36. Tổng hợp 2,3-dihydronaphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione bằng phản ứng domino	23
Sơ đồ 1.37. Tổng hợp benzo[f]indole-4,9-dione bằng phản ứng domino.....	23
Sơ đồ 1.38. Tổng hợp 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]chromene-5,10-dione bằng phản ứng domino	24
Sơ đồ 1.39. Tổng hợp 1,4-pyranonaphthoquinone và chromeno[2,3- <i>d</i>]pyrimidine bằng phản ứng domino.....	24
Sơ đồ 1.40. Tổng hợp benzo[f]indole-4,9-dione bằng phản ứng domino.....	25
Sơ đồ 3.1. Tổng hợp hợp chất 155a	69
Sơ đồ 3.2. Tổng hợp các hợp chất 155	71
Sơ đồ 3.3. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất 155	77
Sơ đồ 3.4. Tổng hợp hợp chất 157a	79
Sơ đồ 3.5. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất 157 từ phản ứng domino bốn thành phần	83
Sơ đồ 3.6. Tổng hợp các hợp chất 157 từ phản ứng domino bốn thành phần.....	84
Sơ đồ 3.7. Tổng hợp hợp chất 157 từ phản ứng domino ba thành phần.....	85
Sơ đồ 3.8. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất 157 từ phản ứng domino ba thành phần	86

Sơ đồ 3.9. Tổng hợp hợp chất 160a	87
Sơ đồ 3.10. Tổng hợp các hợp chất 160	89
Sơ đồ 3.11. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất 160	95
Sơ đồ 3.12. Tổng hợp các hợp chất 161	97
Sơ đồ 3.13. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất 161	102

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của điều kiện phản ứng đến hiệu suất tổng hợp hợp chất 155a	70
Bảng 3.2. Các hợp chất 155a-w	71
Bảng 3.3. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất 155b	74
Bảng 3.4. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất 157a	81
Bảng 3.5. Các hợp chất 157a-i	84
Bảng 3.6. Các hợp chất 157j-x	85
Bảng 3.7. Các hợp chất 157aa-ah	86
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của dung môi và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp hợp chất 160a	88
Bảng 3.9. Các hợp chất 160a-q	89
Bảng 3.10. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất 160a	92
Bảng 3.11. Các hợp chất 161a-i	97
Bảng 3.12. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất 161a	99
Bảng 3.13. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất <i>N</i> -arylated- dihydrobenzo[<i>g</i>]quinoline-5,10-dione 160a-q	104
Bảng 3.14. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất benzo[<i>a</i>]pyridazino[3,4- <i>c</i>] phenazine 161a-i	105
Bảng 3.15. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất podophyllotoxin- naphthoquinone 157a-p	106
Bảng 3.16. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất podophyllotoxin- naphthoquinone 157q-x	107
Bảng 3.17. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất podophyllotoxin- naphthoquinone 157aa-ah	107
Bảng 3.18. Tỷ lệ tế bào apoptosis	113
Bảng 3.19. Tỷ lệ tế bào theo pha của các hợp chất được thử nghiệm trong tế bào Lu-1	115

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Một số hợp chất naphtho[2,3- <i>b</i>]furan-4,9-dione	4
Hình 1.2. Một số hợp chất naphtho[2,3- <i>c</i>]furan-4,9-dione	5
Hình 1.3. Một số hợp chất pyranonaphthoquinone	9
Hình 1.4. Một số hợp chất 1-aza-anthraquinone trong tự nhiên	14
Hình 1.5. Một số hợp chất 2-aza-anthraquinone trong tự nhiên	17
Hình 1.6. Một số hợp chất indolenaphthoquinone trong tự nhiên	20
Hình 1.7. Một số hợp chất dị vòng khác chứa nitơ	22
Hình 3.1. Phổ IR của hợp chất 155b	72
Hình 3.2. Phổ ¹ H NMR của hợp chất 155b	72
Hình 3.3. Phổ ¹³ C NMR của hợp chất 155b	73
Hình 3.4. Cấu trúc hóa học của hợp chất 155b và các tương tác chính trong phổ HMBC	74
Hình 3.5. Phổ HMBC của hợp chất 155b	75
Hình 3.6. Phổ HSQC của hợp chất 155b	76
Hình 3.7. Phổ HRMS của hợp chất 155b	76
Hình 3.8. Podophyllotoxin và các dẫn xuất bán tổng hợp tiêu biểu của podophyllotoxin	78
Hình 3.9. Phổ ¹ H NMR của hợp chất 157a	79
Hình 3.10. Phổ ¹³ C NMR của hợp chất 157a	80
Hình 3.11. Cấu trúc hóa học của hợp chất 157a và các tương tác chính trong phổ HMBC	81
Hình 3.12. Phổ HSQC của hợp chất 157a	82
Hình 3.13. Phổ HMBC của hợp chất 157a	82
Hình 3.14. Phổ HRMS của hợp chất 157a	83
Hình 3.15. Phổ ¹ H NMR của hợp chất 160a	90
Hình 3.16. Phổ ¹³ C NMR của hợp chất 160a	91
Hình 3.17. Cấu trúc hóa học của hợp chất 160a và các tương tác chính trong phổ HMBC	91
Hình 3.18. Phổ HMBC của hợp chất 160a	93
Hình 3.19. Phổ HSQC của hợp chất 160a	94
Hình 3.20. Phổ HRMS của hợp chất 160a	94
Hình 3.21. Cấu trúc mục tiêu kết hợp khung phenazine và pyridazine	96
Hình 3.22. Phổ ¹ H NMR của hợp chất 161a	98
Hình 3.23. Phổ ¹³ C NMR của hợp chất 161a	98
Hình 3.24. Cấu trúc hóa học của hợp chất 161a và các tương tác chính trong phổ HMBC	99

Hình 3.25. Phổ HSQC của hợp chất 161a	100
Hình 3.26. Phổ HMBC của hợp chất 161a	101
Hình 3.27. Phổ HRMS của hợp chất 161a	102
Hình 3.28. Cấu trúc phân tử và hoạt tính gây độc tế bào của một số hợp chất 157	109
Hình 3.29. Ảnh hưởng của các hợp chất 157j, k đến sự kích hoạt caspase-3/7.....	110
Hình 3.30. Ảnh hiển vi quang học về những thay đổi theo chương trình tự hủy trong các tế bào Lu-1 được xử lý	111
Hình 3.31. Phân tích cảm ứng apoptosis trong các tế bào Lu-1.	112
Hình 3.32. Ảnh hưởng của hợp chất 157j, k đến chu kỳ tế bào trong các tế bào Lu-1..	114
Hình 3.33. Cấu trúc ba vùng của vị trí gắn kết colchicine (CBS) và các tương tác gắn kết của Colchicine, 157j và 157k với tubulin.....	116

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	iii
DANH MỤC SƠ ĐỒ	v
DANH MỤC BẢNG	viii
DANH MỤC HÌNH	ix
MỤC LỤC	xi
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Tổng quan về phản ứng domino.....	3
1.2. Áp dụng phản ứng domino trong tổng hợp một số hợp chất dị vòng quinone chứa oxy	3
1.2.1. Tổng hợp các hợp chất khung furonaphthoquinone	3
1.2.2. Tổng hợp các hợp chất khung pyranonaphthoquinone.....	9
1.3. Áp dụng phản ứng domino trong tổng hợp một số hợp chất dị vòng quinone chứa nitơ.....	13
1.3.1. Tổng hợp các hợp chất khung 1-aza-anthraquinone	13
1.3.2. Tổng hợp các hợp chất khung 2-aza-anthraquinone	16
1.3.3. Tổng hợp các hợp chất khung benzo[<i>f</i>]indole-4,9-dione.....	18
1.3.4. Tổng hợp một số hợp chất dị vòng khác chứa nitơ.....	20
1.4. Tình hình nghiên cứu đề tài trong nước.....	23
Chương 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM	26
2.1. Phương pháp nghiên cứu, hóa chất và thiết bị	26
2.1.1. Phương pháp nghiên cứu	26
2.1.2. Hóa chất, dung môi	26
2.1.2. Thiết bị.....	26
2.2. Tổng hợp các dẫn xuất 3-benzoyl-4 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]chromene-5,10-dione	27
2.3. Tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone	37
2.3.1. Tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone từ 2-hydroxy- 1,4-naphthoquinone.....	37
2.3.2. Tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone từ 2-amino-1,4- naphthoquinone	38
2.4. Tổng hợp các dẫn xuất <i>N</i> -arylated-dihydrobenzo[<i>g</i>]quinoline-5,10-dione.....	51
2.5. Tổng hợp các dẫn xuất benzo[<i>a</i>]pyridazino[3,4- <i>c</i>]phenazine	60
2.6. Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất tổng hợp được.....	65
2.6.1. Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư.....	65

2.6.2. Đánh giá hoạt tính kích hoạt caspase-3/7	66
2.6.3. Nhuộm nhân tế bào bằng Hoechst 33342	66
2.6.4. Phân tích apoptosis bằng Annexin V-PI	67
2.6.5. Phân tích chu kỳ tế bào	67
2.6.6. Nghiên cứu docking phân tử	68
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	69
3.1. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất 3-benzoyl-4 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]chromene-5,10-dione	69
3.2. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone	77
3.3. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất <i>N</i> -arylated-dihydrobenzo[<i>g</i>]quinoline-5,10-dione... ..	87
3.4. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzo[<i>a</i>]pyridazino[3,4- <i>c</i>]phenazine	95
3.5. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào.....	103
3.5.1. Kết quả đánh giá hoạt tính của các hợp chất <i>N</i> -arylated-dihydrobenzo[<i>g</i>]quinoline-5,10-dione.....	103
3.5.2. Kết quả đánh giá hoạt tính của các hợp chất benzo[<i>a</i>]pyridazino [3,4- <i>c</i>]phenazine.....	105
3.5.3. Kết quả đánh giá hoạt tính của các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone	106
KẾT LUẬN	118
NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN	119
CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	120
TÀI LIỆU THAM KHẢO	121

MỞ ĐẦU

Các hợp chất quinone là lớp chất tự nhiên được phát hiện nhiều trong các vi sinh vật, thực vật, chúng có cấu trúc và hoạt tính sinh học lý thú như hoạt tính gây độc tế bào ung thư, chống sốt rét, kháng khuẩn, kháng sinh, kháng nấm,... Một số loại thuốc có cấu trúc dựa trên khung quinone như doxorubicin và mitomycin C đã được sử dụng trong lâm sàng để điều trị bệnh ung thư. Vì vậy, lớp chất quinone được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu nhằm tìm kiếm các hợp chất mới có hoạt tính sinh học cao, ứng dụng trong y dược.

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 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, có tiềm năng hoạt tính sinh học làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo. Đây là hướng nghiên cứu có ý nghĩa khoa học và thực tiễn. Đề tài tập trung vào nghiên cứu tổng hợp một số hợp chất dị vòng mới có chứa oxy và nitơ mới chứa dị tố oxy và nitơ có khung benzo[*g*]chromene-5,10-dione, podophyllotoxin-naphthoquinone, benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine từ 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.

Mục tiêu nghiên cứu

- 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.

Nội dung nghiên cứu

- 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), MCF-7.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về phản ứng domino

Tổng hợp hữu cơ là một trong những mảng quan trọng nhất của ngành hóa học hữu cơ, là nền tảng của ngành công nghiệp hóa chất và dược phẩm. Việc tổng hợp các hợp chất hữu cơ để sử dụng làm thuốc, hóa chất công nghiệp, vật liệu, thuốc nhuộm, thuốc bảo vệ thực vật, ... là mục tiêu chính trong cả nghiên cứu cơ bản và ứng dụng. Để phát triển cấu trúc phân tử các hợp chất, các nhà hóa học thường phải tiến hành phản ứng tổng hợp qua nhiều bước, mỗi bước lại có thể sử dụng nhiều loại dung môi, xúc tác khác nhau, điều này làm giảm hiệu suất phản ứng cũng như gia tăng thời gian tổng hợp, gây tổn kém về mặt kinh tế và độc hại cho môi trường. Một cách tiếp cận tốt để khắc phục các nhược điểm này là áp dụng “phản ứng domino”, là một quá trình hình thành hai hay nhiều liên kết mới diễn ra trong cùng một điều kiện phản ứng, trong đó các giai đoạn sau diễn ra nhờ các hợp chất trung gian hình thành từ giai đoạn trước đó [1].

Phản ứng domino có thể xảy ra trên cơ sở nhiều loại phản ứng như phản ứng Michael, phản ứng cộng hợp vòng Diels-Alder, Claisen, phản ứng xúc tác kim loại, phản ứng oxy hóa khử ... Phản ứng domino cũng có thể được phân loại theo cơ chế của các bước đơn lẻ thành /phản ứng homo-domino (đồng cơ chế) hoặc hetero-domino (dị cơ chế) [1].

Trên thế giới có nhiều công trình nghiên cứu ứng dụng phản ứng domino trong tổng hợp các hợp chất dị vòng có cấu trúc lập thể phức tạp. Các ưu điểm nổi bật của phản ứng domino là hình thành nhiều liên kết mới nên làm gia tăng độ phức tạp của cấu trúc, độ chọn lọc lập thể cao, không cần phân lập các hợp chất trung gian [1].

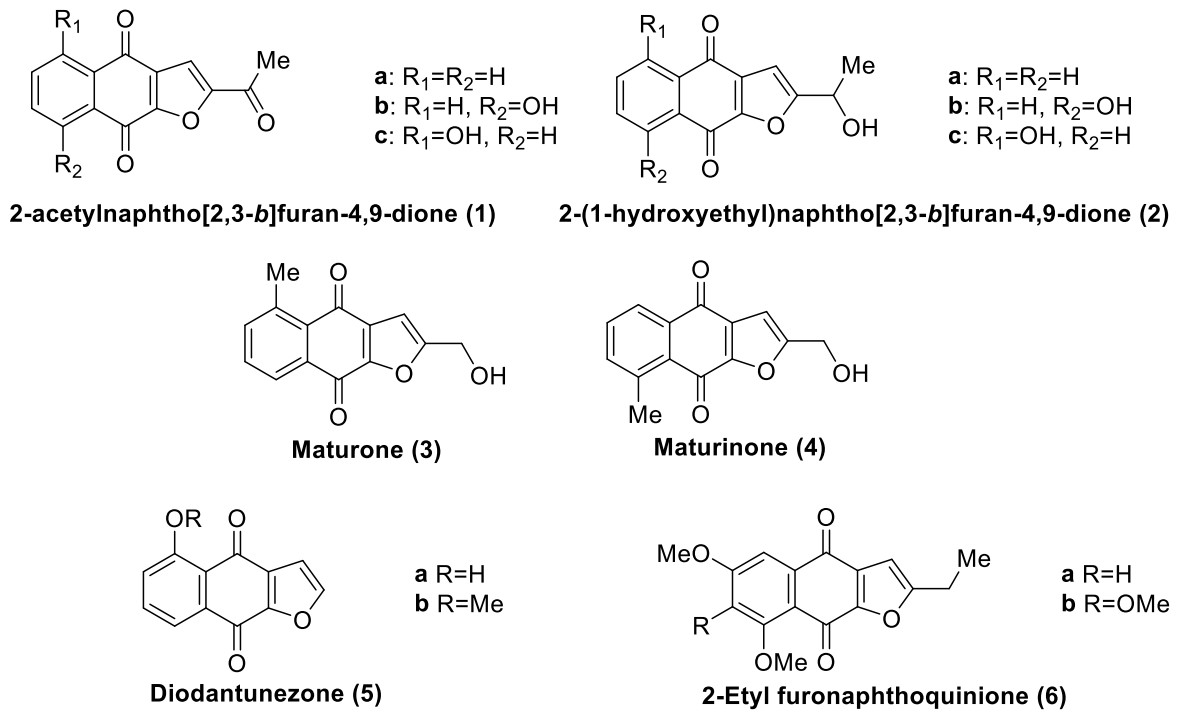
1.2. Áp dụng phản ứng domino trong tổng hợp một số hợp chất dị vòng quinone chứa oxy

Các nhà khoa học đã phát hiện được nhiều hợp chất dị vòng quinone chứa oxy với các hoạt tính lý thú. Cấu trúc phân tử của chúng thường được tạo thành từ sự kết hợp của naphthoquinone với vòng furan hoặc pyran.

1.2.1. Tổng hợp các hợp chất khung furonaphthoquinone

Dẫn xuất furonaphthoquinone là các hợp chất mà cấu trúc phân tử gồm khung naphthoquinone kết hợp với vòng furan (chẳng hạn naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione, naphtho[2,3-*c*]furan, ...). Chúng phân bố rộng rãi trong tự nhiên và có nhiều hoạt tính sinh học đa dạng. Chẳng hạn, các hợp chất furonaphthoquinone như 2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (**1**), 2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (**2**) đã được phân lập từ các loại cây *Tabebuia cassinoides*, *Tabebuia avellanadae* và *Crescentia cujete* ở Nam Mỹ [2,3,4]. Chúng có các hoạt tính sinh

học như kháng bạch cầu, gây độc tế bào ung thư KB, K562, P388 và chống ký sinh trùng *Trypanosoma cruzi* [5]. Chúng cũng đã được sử dụng trong các bài thuốc y học cổ truyền như Pau d'Arco, Ip'ê Roxo, Lapacho và Taheebo ở Bắc và Nam Mỹ dùng để chống ung thư, kháng nấm, kháng khuẩn và chống viêm [6]. Các hợp chất maturone (3) và maturinone (4) đã được sử dụng để điều trị bệnh tiểu đường và các bệnh khác [7]. Diodantunezone (5) và 2-ethylfuronaphthoquinone (6) cũng thể hiện hoạt tính chống lại các tế bào ung thư KB, K562, P388 [8].

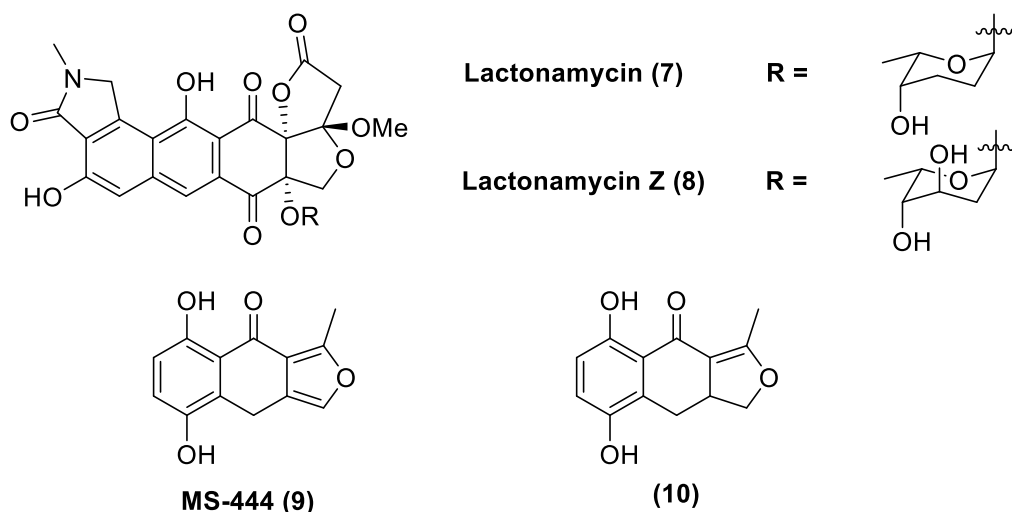


Hình 1.1. Một số hợp chất naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

Các hợp chất furonaphthoquinone dạng naphtho[2,3-*c*]furan-4,9-dione cũng có nhiều hoạt tính tốt như kháng vi sinh vật, kháng sinh, chống ung thư. Điển hình cho lớp chất này là lactonamycin (7), một hợp chất hữu cơ phức tạp được phân lập từ *Streptomyces rishiriensis* [9]. Lactonamycin có hoạt tính kháng sinh mạnh, chống lại cả vi sinh vật kháng methicillin và vancomycin. Ngoài ra, nó còn gây độc tế bào đối với nhiều dòng tế bào ung thư khác nhau [10]. Năm 2003, từ *Streptomyces sanglieri*, Hoeltzel A. đã phân lập được lactonamycin Z (8), hợp chất tương tự lactonamycin nhưng mang nhóm α -2,6-dideoxyribohexose thay vì rhodinose. Mặc dù hoạt tính kháng sinh chống lại vi khuẩn gram dương tương đối yếu, nhưng lactonamycin Z lại ức chế mạnh sự tăng sinh của tế bào ung thư biểu mô tuyến dạ dày [11].

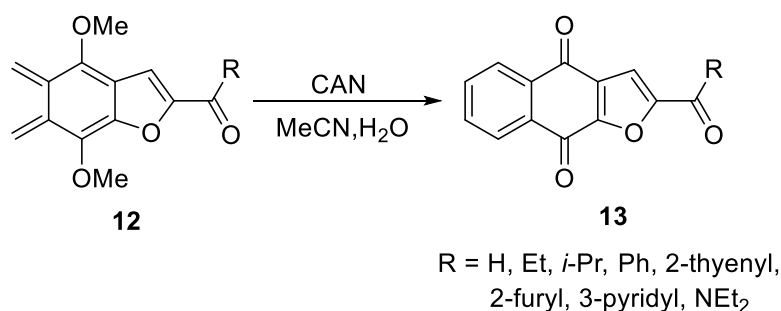
Một số vi khuẩn khác cũng đã được chứng minh là tạo ra các dẫn xuất naphtho[2,3-*c*]furan-4,9-dione. Ví dụ hợp chất MS-444 (9), được phân lập từ một số loài *Micromonospora*, có khả năng ức chế kinase chuỗi ánh sáng myosin (một enzyme phosphoryl hóa tương tác với actin để tạo ra lực co bóp trong các sợi cơ

tron). Hợp chất này đã được cấp bằng sáng chế làm chất làm giãn mạch, giãn phế quản [12, 13]. Sau đó, MS-444 cũng được sử dụng trong một loại thuốc chống HIV [14] và dẫn xuất của nó (hợp chất **(10)**) được đánh giá là chất ức chế miễn dịch và chống ngứa [15]. Ngoài ra, MS-444 cũng có khả năng ức chế mạnh sự phát triển của khối u ở động vật có vú [16].



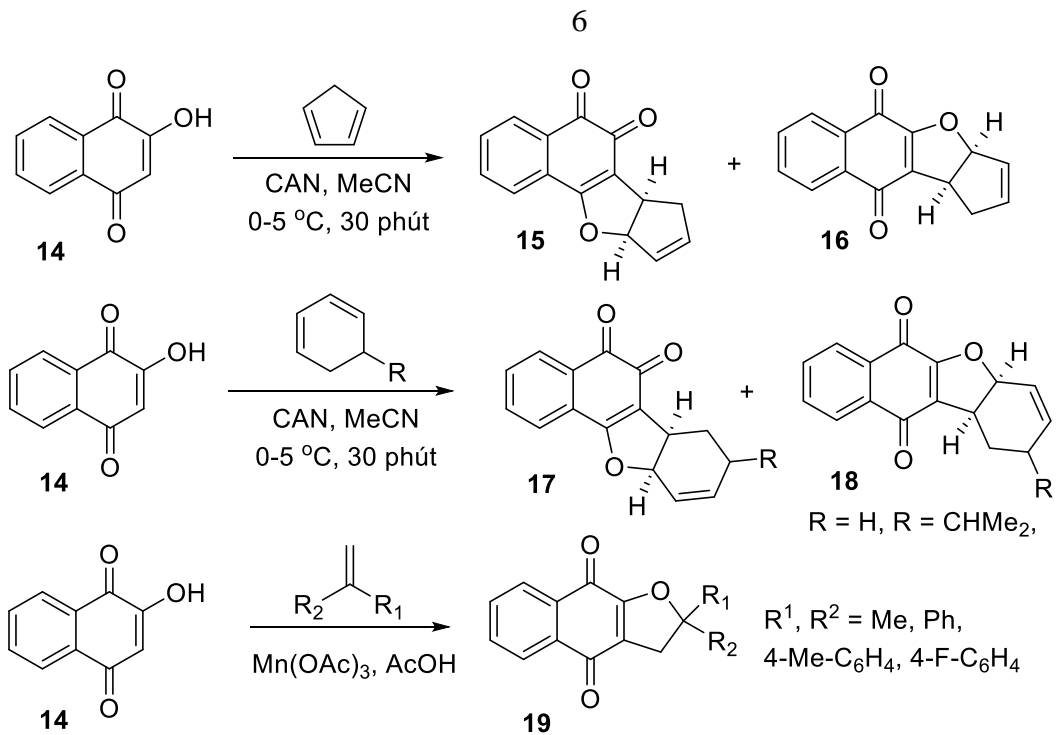
Hình 1.2. Một số hợp chất naphtho[2,3-*c*]furan-4,9-dione

Trước đây, các hợp chất furanonaphthoquinone được tổng hợp bằng phương pháp oxy hóa demethyl hóa các hợp chất furanonaphthalene, ví dụ các dẫn xuất của avicenol. Năm 2012, Klaus Müller đã sử dụng xúc tác oxy hóa CAN (Ceric ammonium nitrate) trong dung môi acetonitrile tạo thành các dẫn xuất furanonaphthoquinone (**(13)**) theo sơ đồ 1.1 [17].



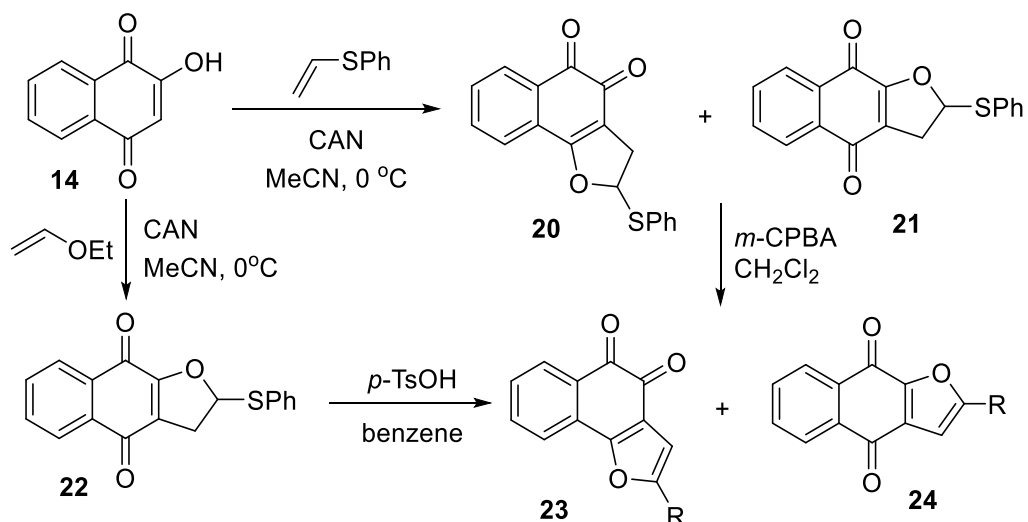
Sơ đồ 1.1. Tổng hợp naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione bằng phản ứng oxy hóa demethyl hóa

Các hợp chất furanonaphthoquinone cũng được tổng hợp dựa trên phản ứng cộng đóng vòng liên hoàn gốc sử dụng xúc tác CAN để hình thành liên kết C-C với các olefine. Theo đó, 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (lawsone) (**(14)**) phản ứng với cyclodiene sử dụng xúc tác CAN trong MeCN cho sản phẩm 1,2- hoặc 1,4-furanonaphthoquinone theo sơ đồ 1.2 [18].



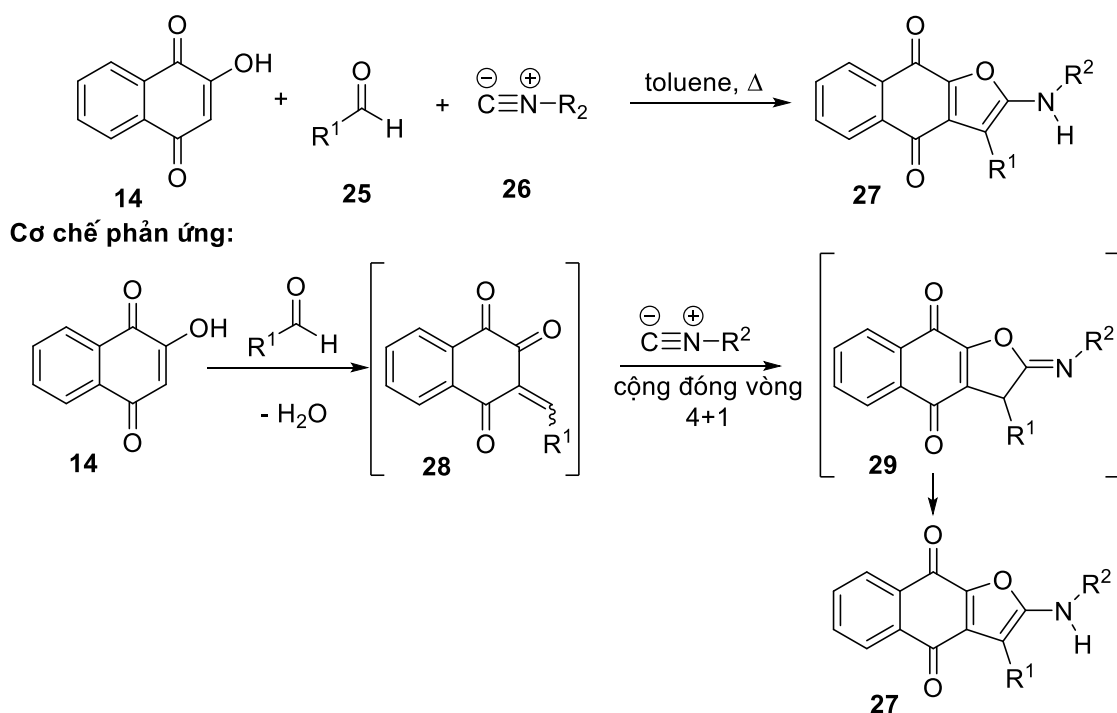
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp furanonaphthoquinone bằng phản ứng phản ứng cộng đóng vòng liên hoàn gốc

Xúc tác CAN cũng thúc đẩy quá trình vòng hóa nội phân tử khi thực hiện phản ứng giữa hợp chất 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) với phenyl vinyl sulfide và ethyl vinyl ether để tạo thành dihydrofuranonaphthoquinone. Sau đó, các dihydrofuranonaphthoquinone có thể chuyển hóa thành 1,2 và 1,4-furanonaphthoquinone như sơ đồ 1.3 [19].



Sơ đồ 1.3. Tổng hợp furanonaphthoquinone bằng phản ứng domino với xúc tác CAN

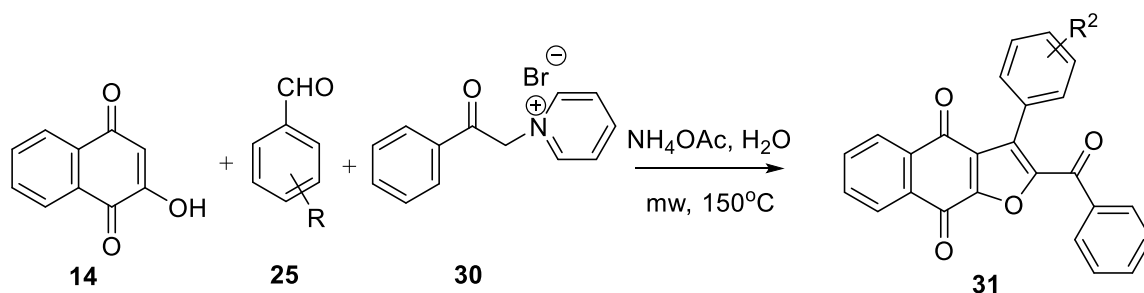
Năm 2007, Mohammad Bagher Teimouria và Hamid Reza Khavasi đã tiến hành phản ứng one-pot giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm (**25**) và isocyanide (**26**) trong dung môi toluene đun hồi lưu thu được các dẫn xuất naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione (**27**) theo sơ đồ 1.4 [20].



Sơ đồ 1.4. Tổng hợp 2-amino-naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione bằng phản ứng domino

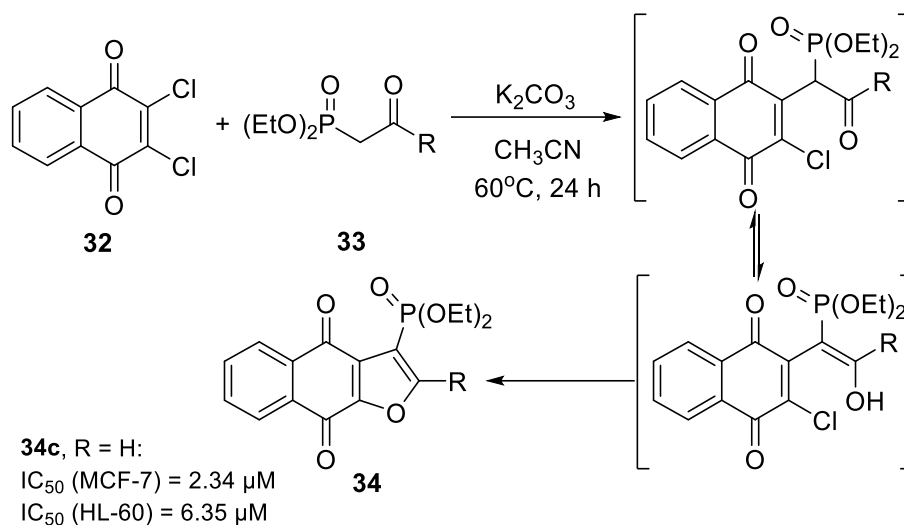
Phản ứng cho hiệu suất cao và được đánh giá tốt vì phương pháp tiến hành đơn giản cho phép tạo ra vòng naphthofuroquinone với sự hình thành đồng thời của hai liên kết C–C mới và một liên kết C–O trong một phản ứng. Phản ứng được khởi đầu bằng giai đoạn ngưng tụ Knoevenagel giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone **14** và aldehyde thơm (**25**) dưới tác dụng của xúc tác EDDA tạo thành enone **28**, tiếp theo là quá trình cộng đóng vòng [4+1] giữa enone **28** và isocyanide **26** thu được hợp chất trung gian iminolactone **29**, sau đó đồng phân hóa chất trung gian iminolactone tạo thành furanonaphthoquinone [20].

Sử dụng phản ứng domino ba thành phần giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm (**25**) và muối pyridinium bromide (**30**) với sự có mặt của ammonium acetate, dưới chiếu xạ vi sóng và sử dụng nước làm dung môi, J. C. Menéndez và các cộng sự đã tổng hợp thành công một dãy các hợp chất 2-arylcarbonyl-3-aryl-4,9-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (**31**). Quy trình phản ứng được mô tả theo sơ đồ 1.5 [21].



Sơ đồ 1.5. Tổng hợp 2-arylcarbonyl-3-aryl-4,9-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione bằng phản ứng domino

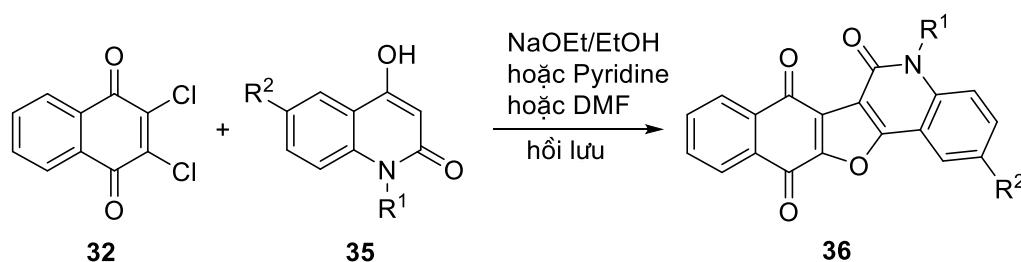
Sau đó, K. Gach và các cộng sự đã tổng hợp một dẫn xuất 3-diethoxyphosphorylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione (**34**) bằng phản ứng domino giữa 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone (**32**) và diethyl acylmethylphosphonate (**33**) theo sơ đồ 1.6 [22].



Sơ đồ 1.6. Tổng hợp 3-diethoxyphosphorylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione bằng phản ứng domino

Các hợp chất naphthofuran-4,9-dione thu được cho thấy hoạt tính gây độc tế bào cao trên cả ba dòng tế bào ung thư thử nghiệm HL-60, NALM-6 và MCF-7 với giá trị IC_{50} dưới 10 μ M (sau 48 giờ ủ). Hợp chất diethyl (2-(2-chlorophenyl)-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-3-yl)phosphonate đã được tiếp tục thử nghiệm trên các tế bào HL-60 và MCF-7 để đánh giá thêm về tiềm năng chống ung thư của nó. Kết quả cho thấy hợp chất này đã ức chế sự tăng sinh tế bào, tạo ra tổn thương DNA và gây ra quá trình chết theo chương trình (apoptosis).

Năm 2019, cũng từ nguyên liệu 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone (**32**), Ashraf A. Aly và các cộng sự đã tổng hợp được các hợp chất naphthofuro[3,2-*c*]quinoline-6,7,12-trione **36** theo sơ đồ 1.7. Hầu hết các hợp chất tổng hợp được đều thể hiện hoạt tính ức chế đối với ít nhất một dòng tế bào ung thư thử nghiệm. Một số hợp chất cho thấy khả năng ức chế ERK1/2 trong thử nghiệm kinase phóng xạ (*in vitro* radioactive kinase assay) [23].

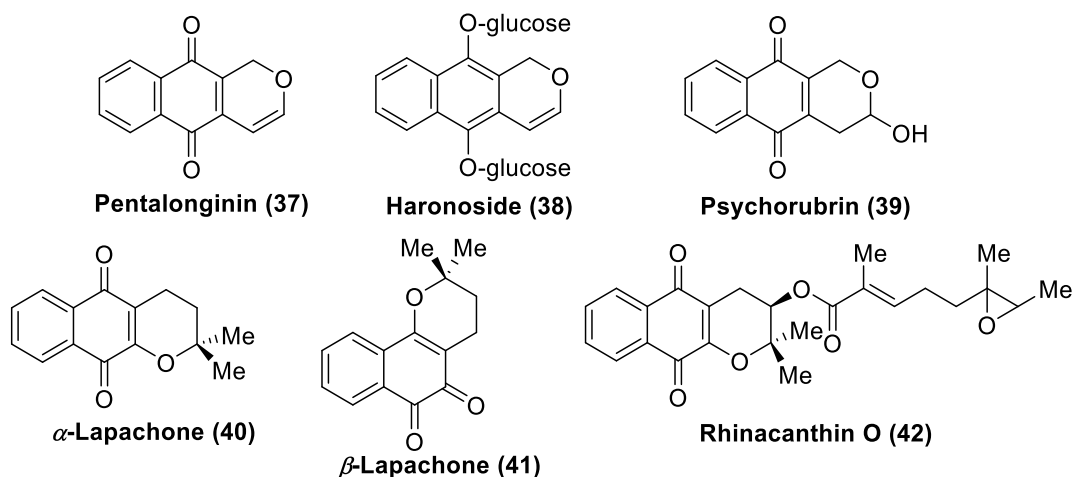


Sơ đồ 1.7. Tổng hợp naphthofuro[3,2-*c*]quinoline-6,7,12-trione

1.2.2. Tổng hợp các hợp chất khung pyranonaphthoquinone

Pyranonaphthoquinone là một nhóm lớn các hợp chất mà cấu trúc phân tử gồm khung naphthoquinone kết hợp với vòng pyran. Các hợp chất này có nhiều hoạt tính sinh học rất lý thú như kháng khuẩn, kháng nấm, chống sốt rét, chống ung thư nên được các nhà hóa học quan tâm nghiên cứu.

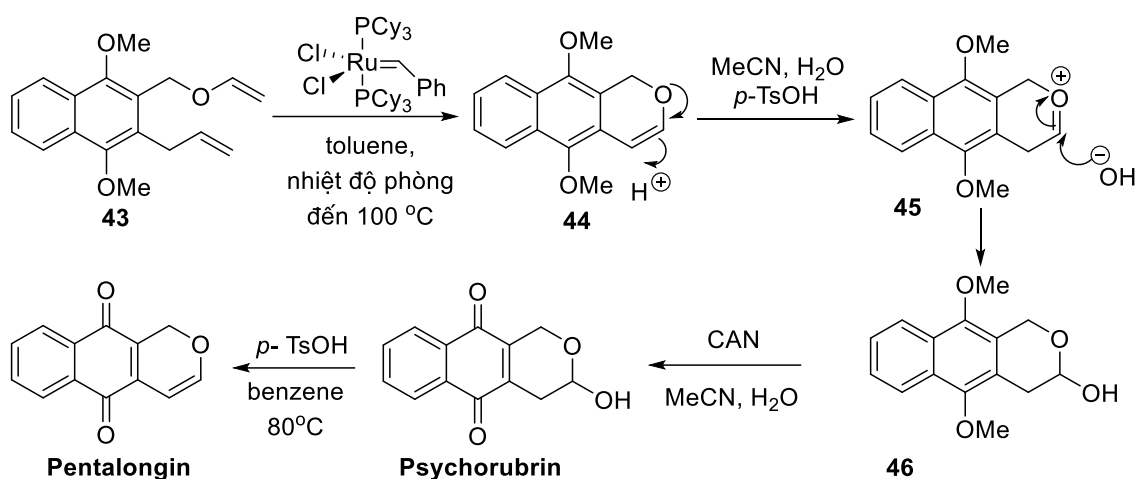
Hợp chất đơn giản nhất trong số các chất pyranonaphthoquinone là pentalongin (**37**) được phân lập từ cây *Pentas longiflora* và *Pentas bussei* [24] - các cây thuốc cổ truyền và được dùng rộng rãi tại Kenya để chữa bệnh sốt rét và bệnh ngoài da. Nghiên cứu cho thấy Pentalongin có hoạt tính kháng sốt rét, kháng khuẩn và *Mycobacterium simiae* [25, 26]. Từ các bộ phận của cây *Mitracarpus scaber*, Moulis và các cộng sự đã phân lập được một hợp chất diglycoside pentalogin hydroquinone và gọi tên là haronoside (**38**). Haronoside cho thấy hoạt tính kháng nấm mạnh đối với *Candida albicans* và *Trichophyllum soudanense* [27]. Psychorubrin (**39**), được tách từ cây *Psychotria rubra*, có hoạt tính gây độc rất mạnh trên dòng tế bào ung thư KB, hoạt tính chống sốt rét và chống lại kí sinh trùng *Plasmodium falciparum* [28].



Hình 1.3. Một số hợp chất pyranonaphthoquinone

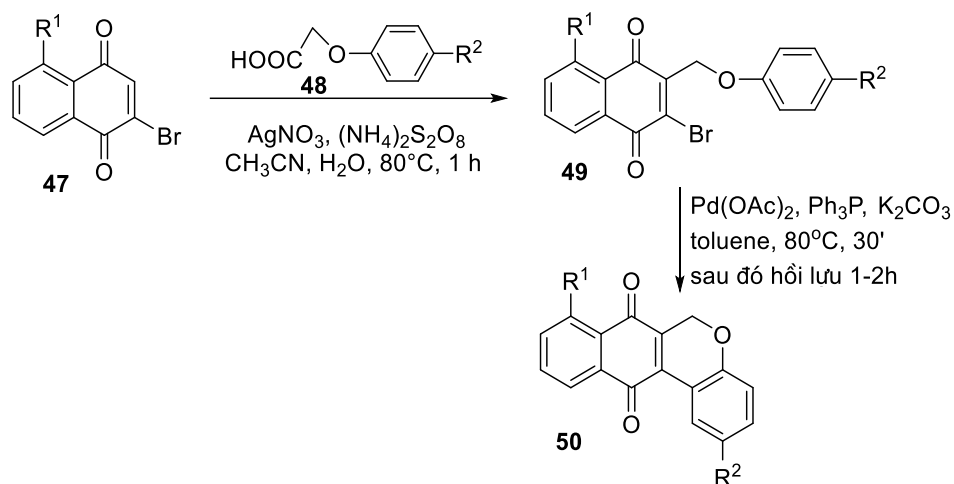
α -Lapachone (**40**) và β -lapachone (**41**) được phân lập từ vỏ cây *Tabebuia avellanadae* (Bignoniaceae) và các dẫn xuất của nó thể hiện khả năng chống áp xe, chống loét, chống động kinh, chống ung thư, chống thiếu máu, chống viêm, chống sốt rét, sát trùng, kháng virus, diệt khuẩn, diệt nấm, diệt côn trùng [29]. Các hợp chất naphthoquinone rhinacanthin (**42**) được phân lập từ rễ cây *Rhinacanthus nasutus* thể hiện hoạt động tương đối có chọn lọc chống lại các tế bào ung thư khác nhau. Ester của rhinacanthin ức chế đáng kể sự tăng trưởng của khối u trên chuột [30].

Do các hoạt tính sinh học lý thú, các dẫn xuất pyranonaphthoquinone cũng đã thu hút được sự quan tâm của nhiều nhà nghiên cứu. Pentalongin (**37**) và psychorubrin (**39**) đã được GS. Norbert De Kimpe và cộng sự tổng hợp thành công vào năm 2004 theo quy trình phản ứng như sơ đồ 1.8 [31].



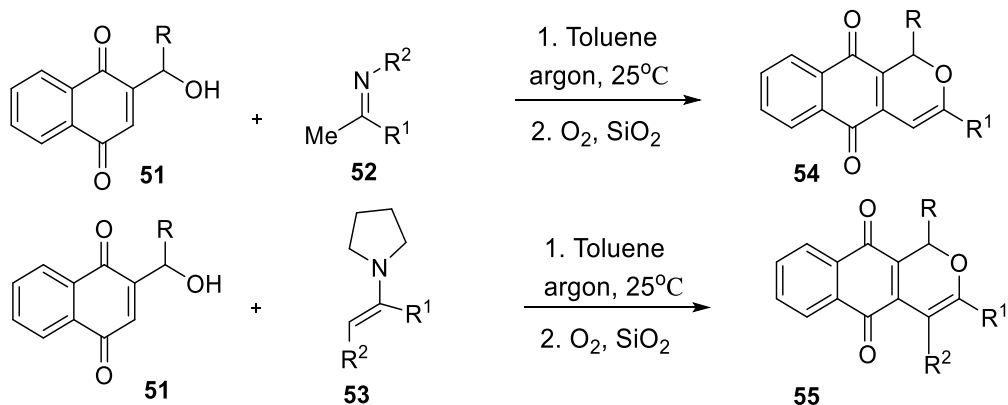
Sơ đồ 1.8. Tổng hợp pentalongin và psychorubrin

Sau đó, GS. Norbert De Kimpe cũng đã tiến hành cho 3-bromo-1,4-naphthoquinone (**47**) phản ứng với acid phenoxyacetic (**48**) khi có mặt của amonium persulfate và xúc tác AgNO_3 và nhận được 2-bromo-3-aryloxymethyl-1,4-naphthoquinone (**49**). Nhóm nghiên cứu tiếp tục áp dụng hệ xúc tác palladium cho phản ứng vòng hóa nội phân tử của 2-bromo-3-aryloxymethyl-1,4-naphthoquinone để tổng hợp khung các dẫn xuất tetracyclic pentalongin. Phản ứng này được tiến hành nhờ xúc tác palladium (II) acetate trong sự có mặt của triphenylphosphine và kali carbonate, được đun hồi lưu trong toluene và thu được 6*H*-naphtho[2,3-*c*]chromene-7,12-dione (**50**) (sơ đồ 1.9) [32].



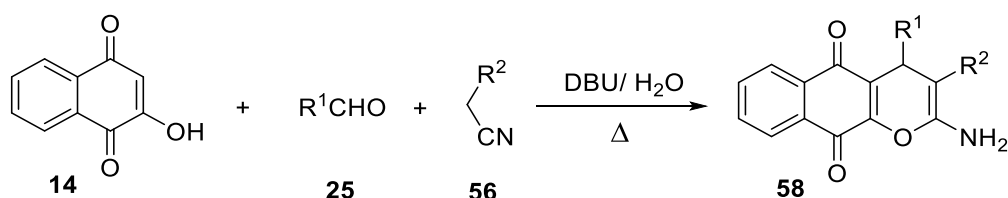
Sơ đồ 1.9. Tổng hợp 6*H*-naphtho[2,3-*c*]chromene-7,12-dione bằng xúc tác palladium

Các dẫn xuất của pentalongin có các nhóm thế ở carbon C-1 và C-3 có thể được tổng hợp một cách nhanh chóng qua phản ứng domino hai thành phần từ 2-(1-hydroxyalkyl)-1,4-naphthoquinone (**51**) và imine (**52**) hoặc enamine (**53**). Bằng phương pháp này, Kazuhiro Kobayashi và các cộng sự đã tổng hợp được các hợp chất kháng sinh pyranonaphthoquinone như (+)-eleutherin (**54**) và (+)-isoeleutherin (**55**) (sơ đồ 1.10) [33].



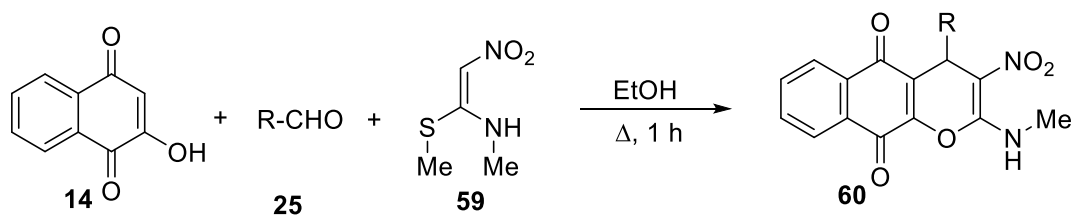
Sơ đồ 1.10. Tổng hợp các dẫn xuất của pentalongin bằng phản ứng domino

Năm 2010, Jitender M. Khurana đã tiến hành phản ứng ngưng tụ đóng vòng giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) với aldehyde (**25**) và malonitrile (**56**) hoặc ethyl cyanoacetate (**57**) để nhận được các dẫn xuất 2-amino-4*H*-chromene-naphthoquinone (**58**). Phản ứng xảy ra trong dung môi nước với sự có mặt của xúc tác DBU (sơ đồ 1.11) [34].



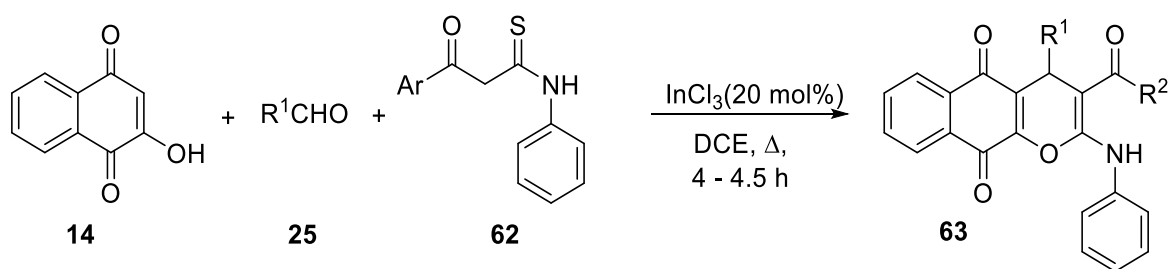
Sơ đồ 1.11. Tổng hợp 2-amino-4*H*-chromene-naphthoquinone bằng phản ứng domino

Tương tự, Selvaraj Kanchithalaivan và cộng sự đã tổng hợp các dẫn xuất 1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-6-amine (**60**) từ phản ứng domino giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm **25** và (*E*)-*N*-methyl-1-(methylthio)-2-nitroethenamine (**59**), phản ứng xảy ra ngay cả khi không sử dụng tác nhân base [35].



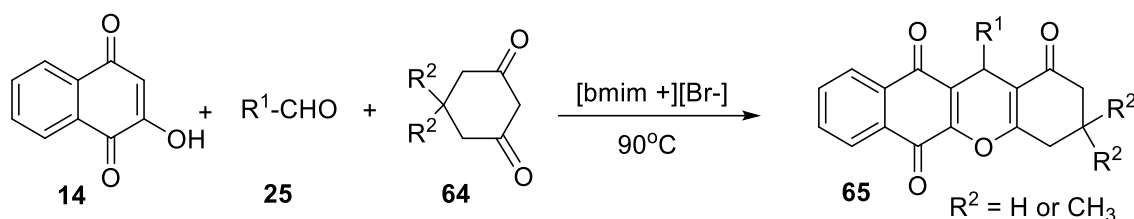
Sơ đồ 1.12. Tổng hợp 1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-6-amine bằng phản ứng domino

Sau đó, năm 2014, Sreenivas Avula sử dụng tác nhân chứa dị tố lưu huỳnh *N*,3-diaryl-3-oxo-propanethioamide (**62**) làm nguyên liệu cho phản ứng domino tổng hợp các 2*H*-pyranonaphthoquinone (**63**), sử dụng xúc tác Lewis acid $InCl_3$ như sơ đồ 1.13. Phản ứng trải qua các giai đoạn ngưng tụ Knoevenagel, cộng Michael và đóng vòng nội phân tử [36].



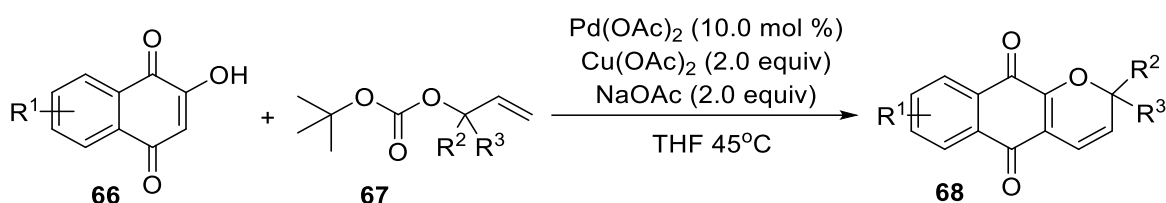
Sơ đồ 1.13. Tổng hợp 2H-pyranonaphthoquinone bằng phản ứng domino

Áp dụng phản ứng domino ba thành phần giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde (**25**) và hợp chất 1,3-dicarbonyl vòng (**64**) sử dụng dung dịch ion [bmim⁺][Br⁻] với vai trò vừa là dung môi vừa là xúc tác, Baixiang Du và các cộng sự đã tổng hợp thành công các dẫn xuất 3,4-dihydro-12-phenyl-2H-benzo[*b*]xanthene-1,6,11(12H)-trione (**65**). Quy trình phản ứng được mô tả trong sơ đồ 1.14 [37].



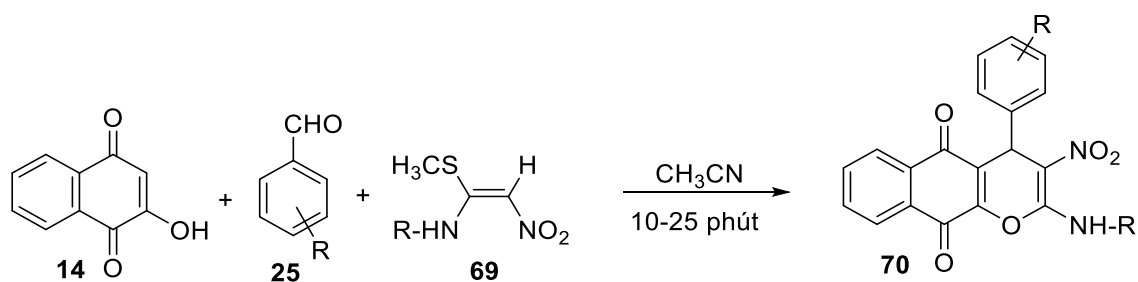
Sơ đồ 1.14. Tổng hợp 3,4-dihydro-12-phenyl-2H-benzo[*b*] xanthene-1,6,11(12H)-trione bằng phản ứng domino

Năm 2015, Xiaojin Zhang và các cộng sự đã tổng hợp một số dẫn xuất 2H-pyranonaphthoquinone (**68**) bằng phản ứng liên hoàn dạng Tsuji-Trost giữa dẫn xuất của 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**66**) và olefinic alcohol (**67**) với xúc tác muối palladium [38].



Sơ đồ 1.15. Tổng hợp 2H-pyranonaphthoquinone bằng phản ứng domino

Gần đây, vào năm 2020, Milad Afsharnezhad và các cộng sự đã tổng hợp các hợp chất 2-(alkylamino)-3-nitro-4-(aryl)-4H-benzo[*g*] chromene-5,10-dione (**70**) từ N-alkyl-1-(methylthio)-2-nitroethenamine (**69**), aldehyde thơm (**25**) và 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) trong CH₃CN theo sơ đồ 1.15 [39].

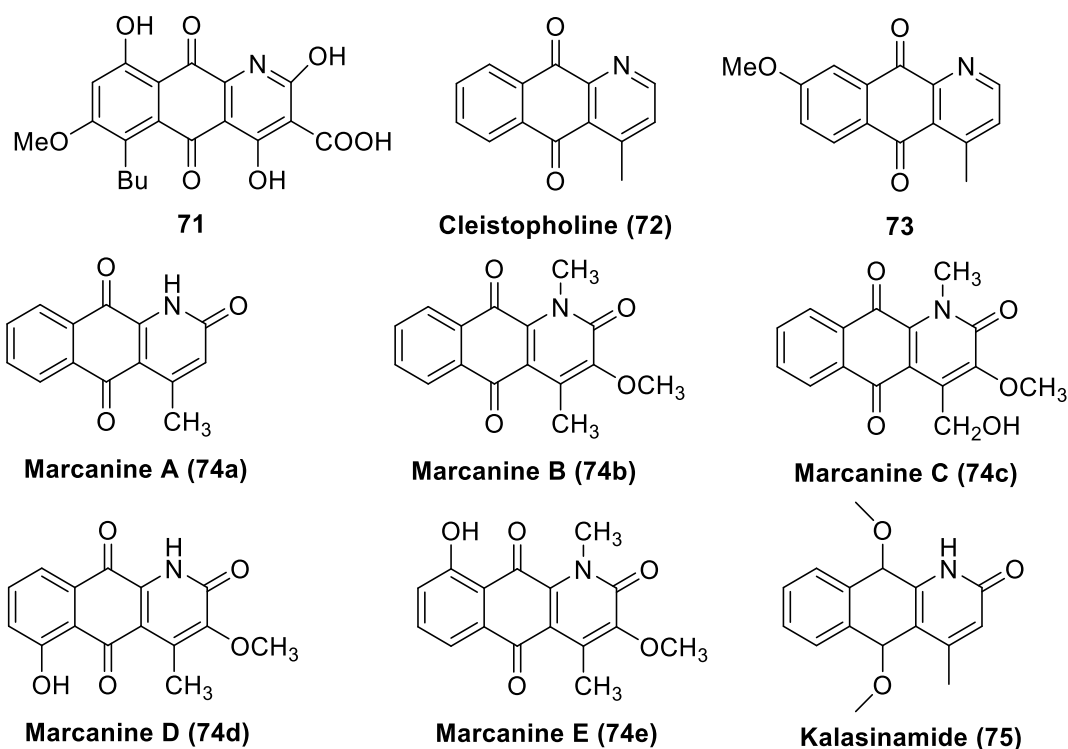


Sơ đồ 1.16. Tổng hợp 2-(alkylamino)-3-nitro-4-(aryl)-4H-benzo[chromene]-5,10-dione bằng phản ứng domino

1.3. Áp dụng phản ứng domino trong tổng hợp một số hợp chất dị vòng quinone chứa nitơ

Các nhà khoa học đã phát hiện được trong tự nhiên và tổng hợp nhiều hợp chất dị vòng quinone chứa nitơ với các hoạt tính lý thú. Điển hình cho các hợp chất dị vòng quinone chứa nitơ là aza-anthraquinone được tạo thành từ sự kết hợp của ba vòng cơ bản: benzene, quinone và dị vòng nitơ.

1.3.1. Tổng hợp các hợp chất khung 1-aza-anthraquinone



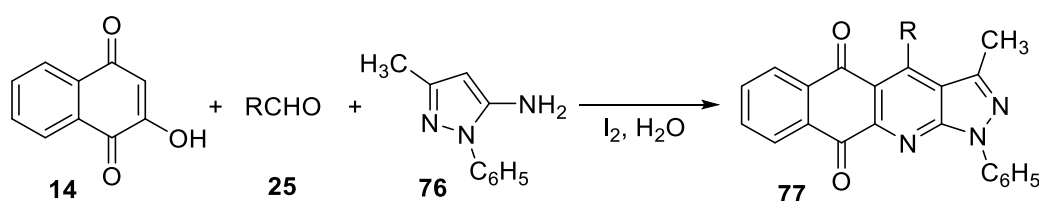
Hình 1.4. Một số hợp chất 1-aza-anthraquinone trong tự nhiên

Hợp chất 1-aza-anthraquinone đầu tiên (71) được tìm thấy vào năm 1961 trong sợi nấm của *Phoma terrestris*, loại nấm gây ra “bệnh thối nhũn” của hành tây [40]. Ở thực vật bậc cao hơn, các hợp chất 1-aza-anthraquinone có trong các bộ phận của các cây họ Na. Peter G. Waterman, Ilus Muhammad đã phân lập được cleistopholine (72) từ rễ cây *Cleistopholis patens* ở Ghana [41]. Cleistopholine thể hiện hoạt tính gây độc đối với *Candida albicans* và *Cryptococcus neoformans* (các loài nấm ký sinh tìm thấy ở bệnh nhân AIDS) và có tác dụng gây độc tế bào cao

chống lại tế bào ung thư buồng trứng CAO-V-3 [42]. Cleistopholine cũng được tìm thấy trong dịch chiết từ *Porcelia macrocarpa* cùng với 6-methoxycleistopholine (73). Hợp chất này thể hiện hoạt tính kháng nấm cao tương tự cleistopholine [43].

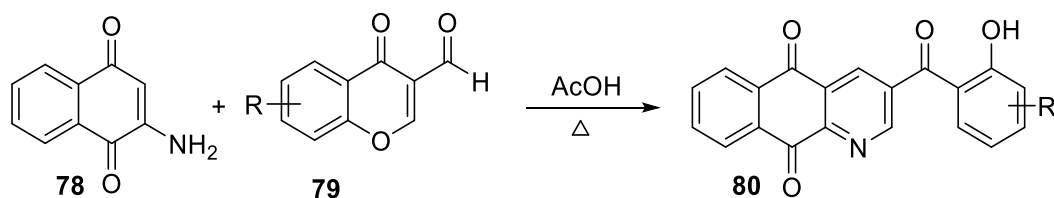
Từ vỏ thân cây *Goniothalamus marcanii*, Soonthornchareonnon và các cộng sự đã phân lập được các 1-azanaphthoquinone là marcanine A (74a), marcanine B (74b), marcanine C (74c), marcanine D (74d) và marcanine E (74e). Các hợp chất này (trừ marcanine E) đều có độc tính tế bào đáng kể đối với các dòng tế bào khối u ở người [44, 45]. Ichino và cộng sự còn nhận thấy marcanine A (74a) có hoạt tính chống sốt rét in vitro chống lại chủng *Plasmodium falciparum* K₁ kháng thuốc [46]. Hợp chất kalasinamide (75), được phân lập từ loài *Polyalthia suberosa* vào năm 2000, có hoạt tính chống HIV nhẹ [47]. Ngoài ra, thông qua khả năng tạo ra oxy nguyên tử, kalasinamide (75) có thể đóng vai trò bảo vệ cây trồng chống lại sự xâm nhập của các mầm bệnh vi sinh vật, sau bị xâm phạm cơ học [48].

Nhờ các hoạt tính sinh học lý thú, các hợp chất 1-aza-anthraquinone đã được các nhà khoa học quan tâm và nghiên cứu tổng hợp. Năm 2010, L. Fang và cộng sự đã nghiên cứu tổng hợp thành công các dẫn chất 1H-benzo[h]pyrazolo[3,4-b]quinoline-5,10-dione (77) dựa trên phản ứng domino đa thành phần, sử dụng dung môi nước theo qui trình phản ứng được đưa ra trong sơ đồ 1.17 [49].



Sơ đồ 1.17. Tổng hợp 1H-benzo[h]pyrazolo[3,4-b]quinoline-5,10-dione bằng phản ứng domino

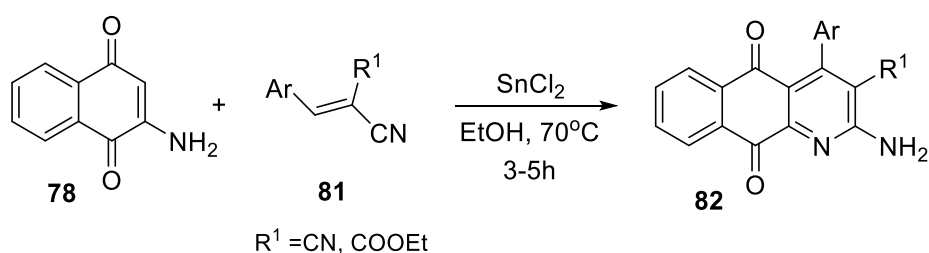
Năm 2019, Chunhao Yang và các cộng sự đã sử dụng phương pháp one-pot để tổng hợp các dẫn xuất 3-(2-hydroxybenzoyl)-1-aza-antraquinone (80) từ 3-formylchromone (79) và 2-amino-1,4-naphthoquinone (78) theo sơ đồ 1.18 [50].



Sơ đồ 1.18. Tổng hợp 3-(2-hydroxybenzoyl)-1-aza-antraquinone bằng phản ứng domino

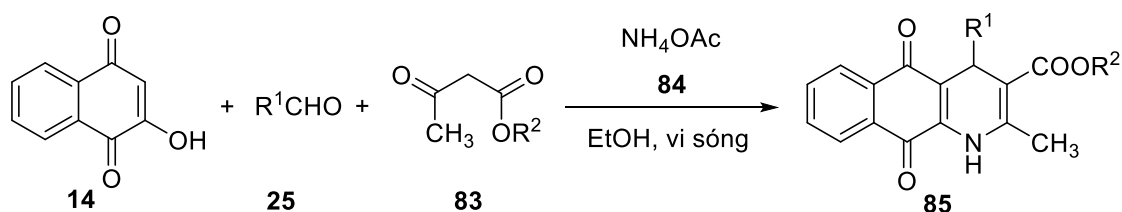
Gần đây, năm 2023, nhóm nghiên cứu của Umarani Nampally đã sử dụng SnCl₂ làm xúc tác cho phản ứng cộng – đóng vòng Michael từ 2-amino-1,4-naphthoquinone (78) và các 2-benzylidenemalononitrile (81) để tạo thành các hợp

chất aza-antraquinone **82** theo sơ đồ 1.19. Phản ứng diễn ra trong điều kiện êm dịu nhưng thu được hiệu suất tương đối tốt [51].



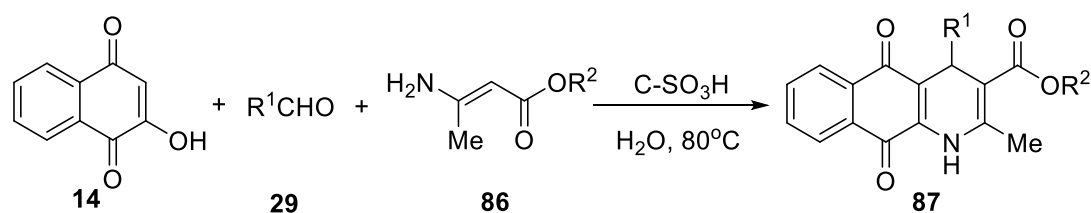
Sơ đồ 1.19. Tổng hợp 1-aza-antraquinone bằng phản ứng domino

Các hợp chất benzo[*g*]quinoline-5,10-dione có cấu trúc tương tự các hợp chất 1-aza-antraquinone cũng thu hút được sự quan tâm nghiên cứu của các nhà hóa học. Năm 2011, bằng phản ứng domino, Balasubramanian Devi và cộng sự đã tổng hợp thành công các chất benzo[*g*]quinoline-5,10-dione (**85**), sử dụng bốn thành phần bao gồm 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm **25**, methyl/ethyl acetoacetate (**83**) và ammonium acetate (**84**) trong ethanol. Phản ứng được thực hiện trong thiết bị vi sóng theo sơ đồ 1.20 [52].



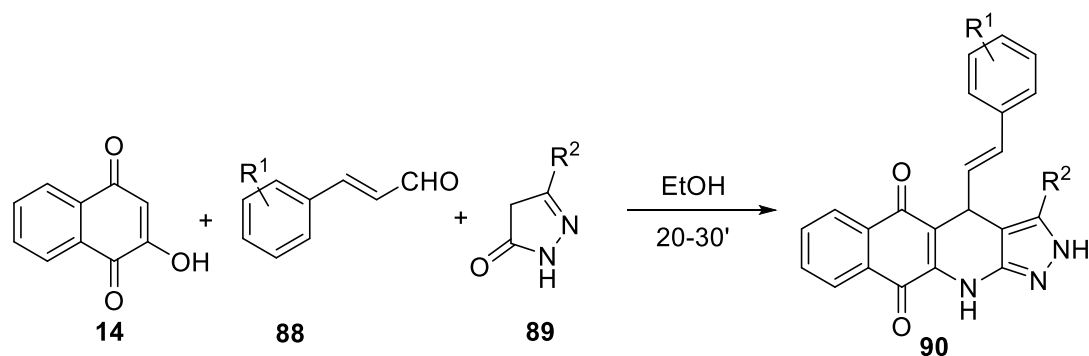
*Sơ đồ 1.20. Tổng hợp các chất benzo[*g*]quinoline-5,10-dione bằng phản ứng domino*

Tiến hành tương tự, Chunmei Li và các cộng sự đã thực hiện thành công phản ứng one-pot ba thành phần giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm **25**, và (*E*)-3-amino-but-2-enoate (**86**) tạo thành dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione (**87**). Quá trình phản ứng xảy ra thông qua quá trình ngưng tụ với xúc tác acid như sơ đồ 1.21 [53].



*Sơ đồ 1.21. Tổng hợp các chất benzo[*g*]quinoline-5,10-dione bằng phản ứng domino*

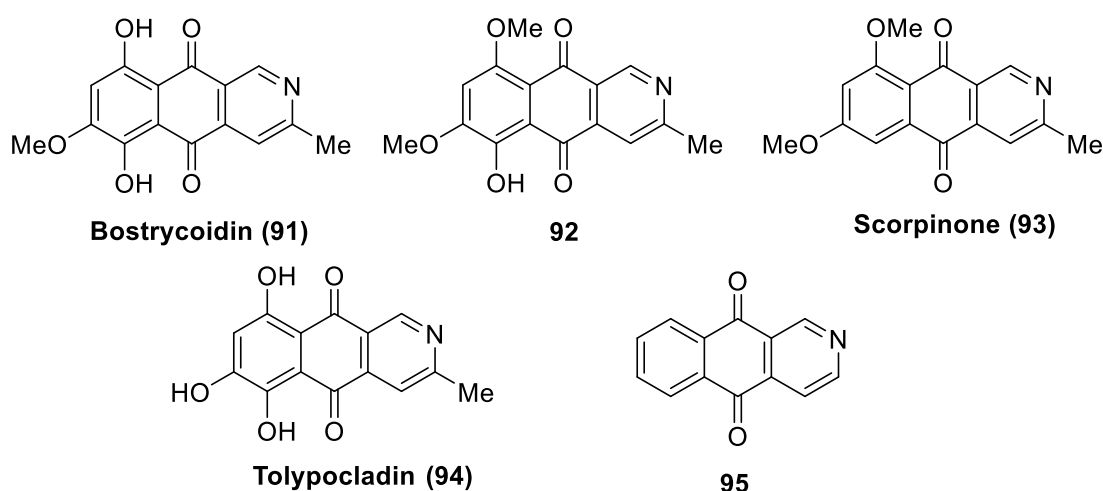
Năm 2021, nhóm nghiên cứu của Lokman H. Choudhury tiến hành phản ứng domino từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), cinnamaldehyde (**88**) và 3-aminopyrazole (**89**) trong môi trường ethanol hồi lưu như mô tả trong sơ đồ 1.22. Phản ứng xảy ra nhanh chóng không cần xúc tác, hiệu suất cao và hình thành nhiều liên kết mới trong cùng một phản ứng tạo thành các hợp chất lai styryl-dihydropyridine-naphthoquinone-pyrazole (**90**) có cấu trúc phức tạp [54].



Sơ đồ 1.22. Tổng hợp các chất lai styryl-dihydropyridine-naphthoquinone-pyrazole bằng phản ứng domino

1.3.2. Tổng hợp các hợp chất khung 2-aza-anthraquinone

Trong tự nhiên, các chất 2-aza-anthraquinone tương đối ít gặp, chủ yếu được phát hiện từ các loài nấm. Hợp chất bostrycoidin (**91**) là 2-aza-anthraquinone đầu tiên được tách ra từ *Fusarium bostrycoides* vào năm 1953. Bostrycoidin đã được chứng minh là có hoạt tính kháng sinh *in vitro* đáng kể chống lại vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* – tác nhân chính gây nên bệnh lao [55, 56]. Hợp chất 9-*O*-methylbostrycoidin (**92**), được tách ra trong quá trình nuôi cấy chủng *Fusarium moniliformate*, thể hiện hoạt tính kháng vi khuẩn Gram (+) rất mạnh [57]. Scorpinone (**93**), một hợp chất có cấu trúc tương tự, cũng đã được xác định trong sợi nấm của một loài nấm nhiệt đới giống *Bispora* vào năm 2001 [58].

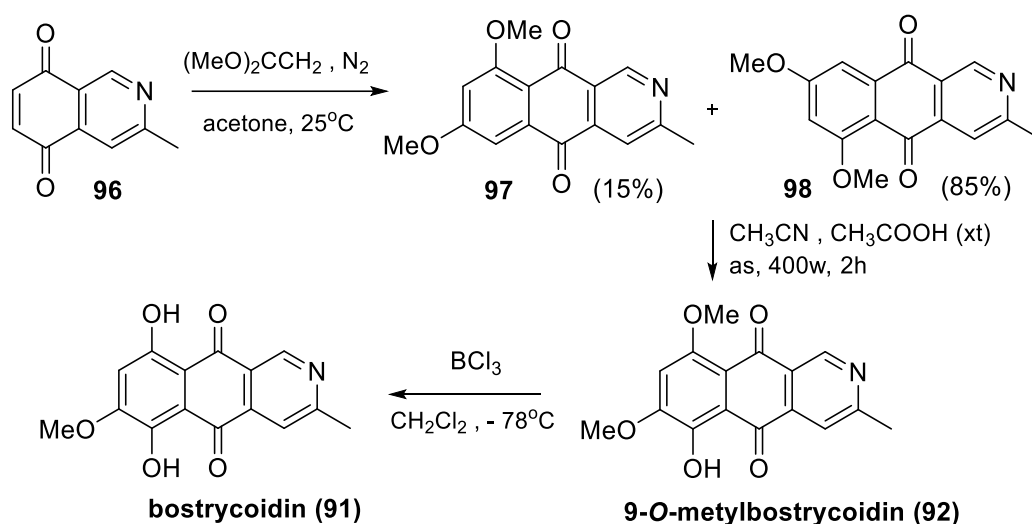


Hình 1.5. Một số hợp chất 2-aza-anthraquinone trong tự nhiên

Năm 1990, Udo Gräfe và các cộng sự đã tách được tolypocladin (**94**) từ nấm *Tolypocladium inflatum* [59]. Hợp chất này có khả năng tạo phức với các kim loại. Tính chất tạo phức với kim loại của lớp chất này vẫn còn được tranh luận, nhưng có thể khẳng định các chất này hoạt động như những chất loại bỏ các kim loại nặng, nghĩa là làm giảm nồng độ của kim loại nặng trong cơ thể. Ngoài ra, chất này còn có hoạt tính kìm hãm hoạt động của enzyme cAMP phosphodiesterase [60]. Hợp chất

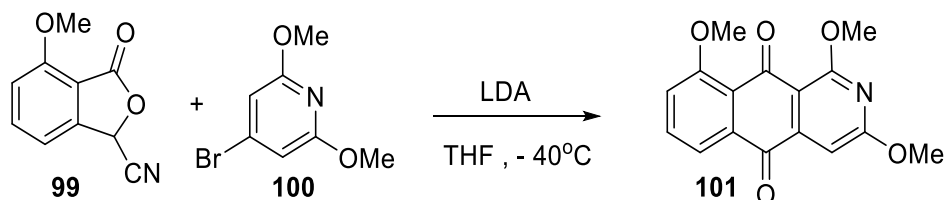
benz[*g*]isoquinolin-5,10-dione (**95**) tách được từ *Psychotria camponutans* và *Mitracarpus scaber* [61] đã được phát hiện có hoạt tính chống lại các chủng kháng *Staphylococcus aureus*, *Plasmodium falciparum* và *Trypanosoma congolense* [62, 63, 64].

Bên cạnh việc phân lập từ thực vật và nấm, các hợp chất 2-aza-anthraquinone cũng đã được các nhà khoa học nghiên cứu tổng hợp. Năm 1980, nhờ áp dụng phản ứng Diels - Alder, Cameron và các cộng sự đã tổng hợp được bostrycoidin (**91**) và 9-*O*-methyl bostrycoidin (**92**) từ nguyên liệu đầu là 3-methylisoquinoline-5,8-dione (**96**) theo sơ đồ 1.23 [65].



Sơ đồ 1.23. Tổng hợp bostrycoidin và 9-*O*-methyl bostrycoidin phản ứng Diels - Alder

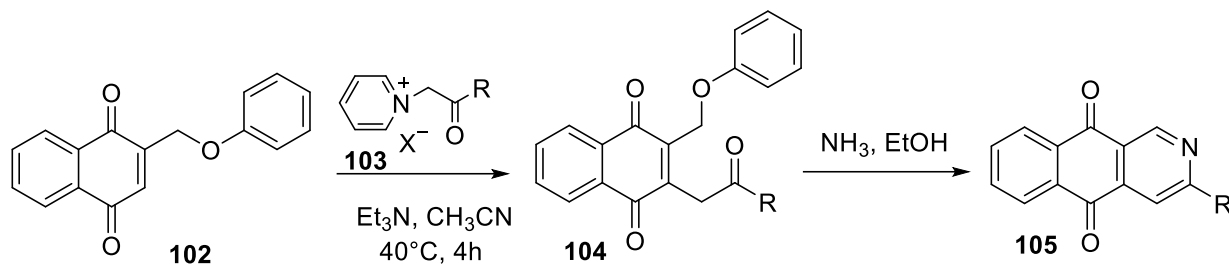
Sau đó, Khanapure và cộng sự đã tổng hợp được một số dẫn chất 2-azaanthraquinone (**101**) bằng phương pháp phthalide đi từ nguyên liệu là hợp chất 3-cyano-1(3*H*)-isobenzofuranone (**99**) (sơ đồ 1.24). Trong phản ứng domino này, quá trình tạo vòng phthalide xảy ra song song với quá trình cộng Micheal và quá trình ngưng tụ Dieckmann [66].



Sơ đồ 1.24. Tổng hợp 2-aza-anthraquinon bằng phương pháp phthalide

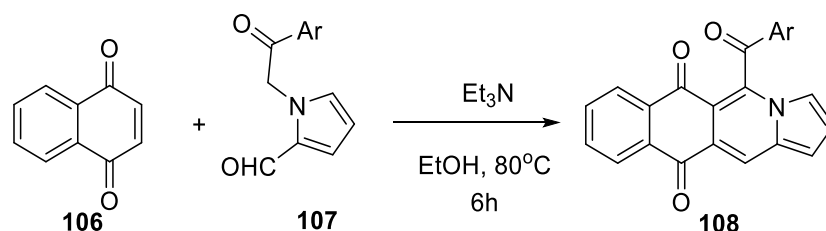
Năm 1999, dựa trên giả thiết rằng các hợp chất 2-aza-anthraquinone tự nhiên như bostrycoidin được tổng hợp nhờ sự ngưng tụ ammonia với chất có cấu trúc gần giống chứa oxy được tách ra từ nấm *Fusarium bostrycoidine*, GS. Nguyễn Văn Tuyển và các cộng sự đã nghiên cứu thành công phương pháp tổng hợp các hợp chất 3-alkyl và 3-aryl-2-aza-anthraquinone (**105**) từ các hợp chất 2-(2-oxo-2-phenylethyl)-3-(phenoxyethyl)-1,4-naphthoquinone (**102**), qua nhiều bước liên

hoàn như ngưng tụ với NH_3 , tách loại nhóm phenoxy hoặc brom, vòng hóa nội phân tử, tautomer hóa thành hydroxyquinone và cuối cùng là oxy hóa bởi oxy không khí [67, 68].



Sơ đồ 1.25. Tổng hợp các chất 2-aza-anthraquinone

Gần đây, năm 2020, Ikyon Kim và các cộng sự đã áp dụng phản ứng domino trên cơ sở phản ứng cộng Michael [4+2] để tổng hợp thành công các hợp chất lai quinone-indolizine (108) từ 1,4-naphthoquinone (106) và các dẫn xuất pyrrole-2-carboxaldehyde (107) theo sơ đồ 1.26 [69].

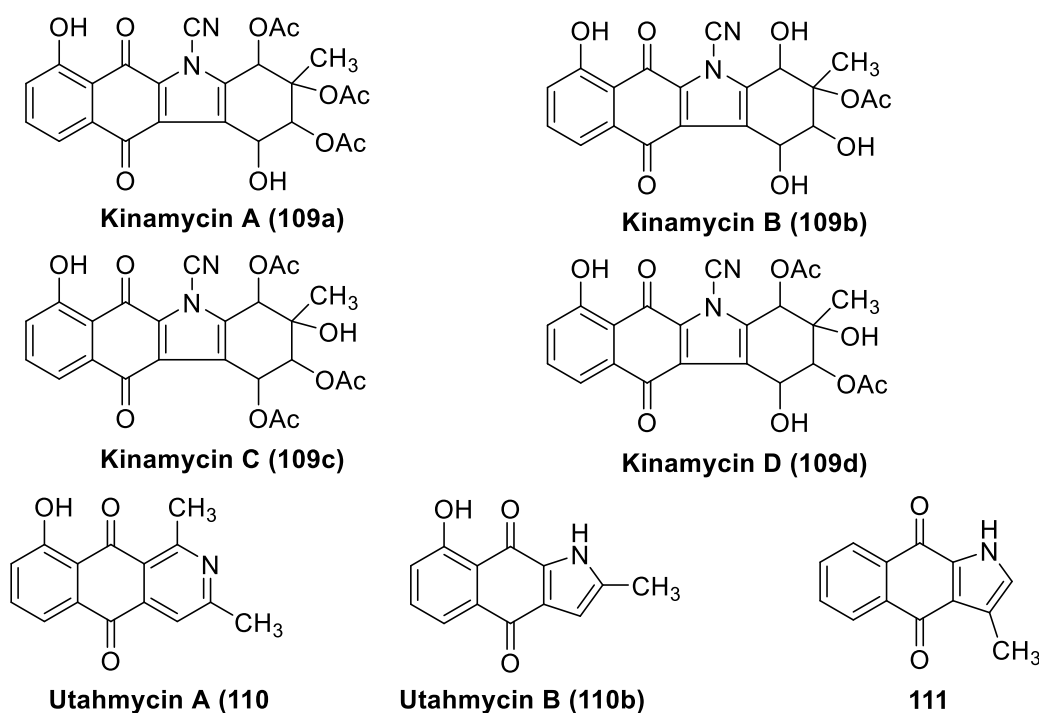


Sơ đồ 1.26. Tổng hợp các chất benzo[g]pyrrolo[1,2-b]isoquinoline-6,11-dione bằng phản ứng domino

Các hợp chất thu được cho thấy có tác dụng chống ung thư đối với tế bào ung thư biểu mô tuyến tiền liệt ở người (PC-3) và tế bào ung thư biểu mô tuyến vòm miệng (CAL-27). Đáng chú ý, hợp chất 5-(4-chlorobenzoyl)pyrrolo[1,2-b]isoquinoline-6,9-dione (108p) cho thấy tác dụng ức chế khả năng sống của tế bào mạnh hơn khoảng 48 lần so với mitoxantrone, một loại thuốc anthraquinone chống ung thư [69].

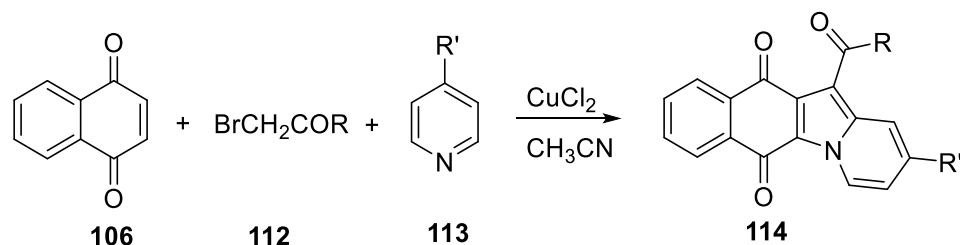
1.3.3. Tổng hợp các hợp chất khung benzo[f]indole-4,9-dione

Benzo[f]indole-4,9-dione (hay indolenaphthoquinone) là khung cấu trúc quan trọng của một số hợp chất thiên nhiên như Utahmycin B, Kinamycin A, Kinamycin B, Kinamycin C và Kinamycin D. Các hợp chất Kinamycin (109) là lớp chất kháng sinh tự nhiên được tách chiết từ loài *Streptomyces murayamaceus* vào những năm 1970 [70]. Các hợp chất này đều có có khả năng kháng khuẩn Gram (+) rất mạnh [71]. Tương tự như Kinamycin, các hợp chất Utahmycin (110) [72] và 3-methyl-1H-benzo[f]indole-4,9-dione (111) được tìm thấy trong *Streptomyces albus* và trong cả một loài thực vật họ Na (*Goniothalamus tapis* Mig) [73]. Các sản phẩm tổng hợp và bán tổng hợp có cấu trúc tương tự đều có hoạt tính sinh học lý thú [74].



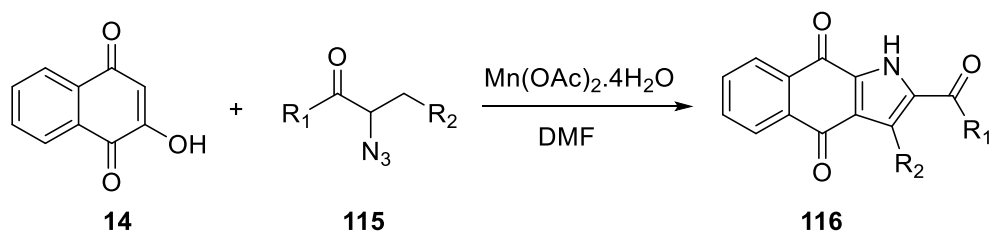
Hình 1.6. Một số hợp chất indolenaphthoquinone trong tự nhiên

Nhiều hợp chất indolenaphthoquinone cũng đã được tổng hợp thành công nhờ phản ứng domino. Năm 2012, Yun Liu and Jin-Wei Sun đã áp dụng phản ứng ba thành phần giữa 1,4-naphthoquinone (**106**), acyl bromide (**112**) và dẫn xuất pyridine (**113**) với xúc tác Cu(II) thông qua việc tạo liên kết C_{sp2}-H kèm theo đóng vòng nội phân tử và oxy hóa nhận được các dẫn xuất benzo[*f*]pyrido[1,2-*a*]indole-6,11-dione (**114**) [75].



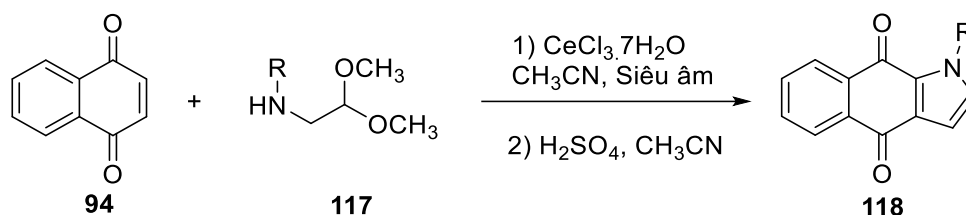
Sơ đồ 1.27. Tổng hợp các chất benzo[*f*]pyrido[1,2-*a*]indole-6,11-dione dùng xúc tác Cu

Sau đó, Shanshan Guo và cộng sự đã sử dụng xúc tác Mn(II) để thúc đẩy phản ứng domino giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) với vinyl azide (**115**) và tổng hợp thành công các dẫn chất benzo[*f*]indole-4,9-dione (**116**) mới theo quy trình phản ứng ở sơ đồ 1.28 [76].



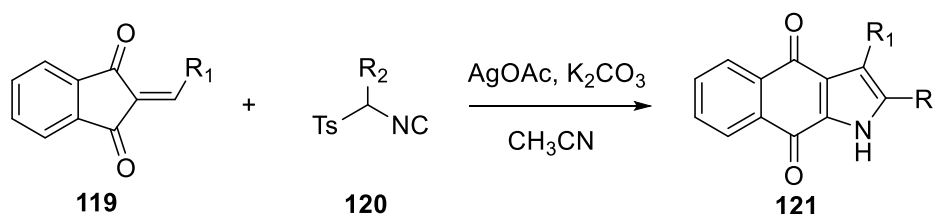
Sơ đồ 1.28. Tổng hợp các chất benzo[*f*]indole-4,9-dione dùng xúc tác Mn

Khi thay thế xúc tác bằng muối Ce(III) với sự trợ giúp của sóng siêu âm, Quang H. Luu đã tổng hợp thành công benzo[*f*]indole-4,9-dione **118** từ 1,4-naphthoquinone với α -aminoacetal (**117**) thông qua phản ứng one-pot (Sơ đồ 1.29) [77].



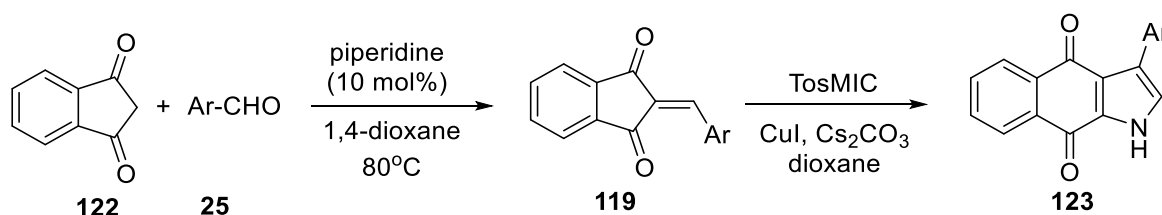
Sơ đồ 1.29. Tổng hợp các chất benz[*f*]indole-4,9-dione dùng xúc tác Ce

Năm 2016, bằng việc sử dụng phản ứng domino L. Zhang và cộng sự đã tổng hợp thành công 15 chất mới có khung benzo[*f*]indole-4,9-dione **121** mà không đi từ các chất có khung naphthoquinone ban đầu [78]. Phản ứng được thực hiện bằng việc sử dụng methyleneindene-1,3-dione (**119**) phản ứng với tosylmethyl isocyanide (TosMIC) (**120**) và xúc tác AgOAc. Quy trình phản ứng được trình bày trong sơ đồ 1.30.



Sơ đồ 1.30. Tổng hợp benzo[*f*]indole-4,9-dione theo L. Zhang

Tương tự, từ indane-1,3-dione (**122**), các aldehyde thơm (**25**) và TosMIC (**120**), bằng phản ứng one-pot như sơ đồ 1.31, Anjaiah Aitha và các cộng sự đã tổng hợp được các dẫn xuất benzo[*f*]indole-4,9-dione **123**. Quá trình phản ứng được đánh giá tương đối đơn giản và cho hiệu suất cao (82 – 91%) [79].

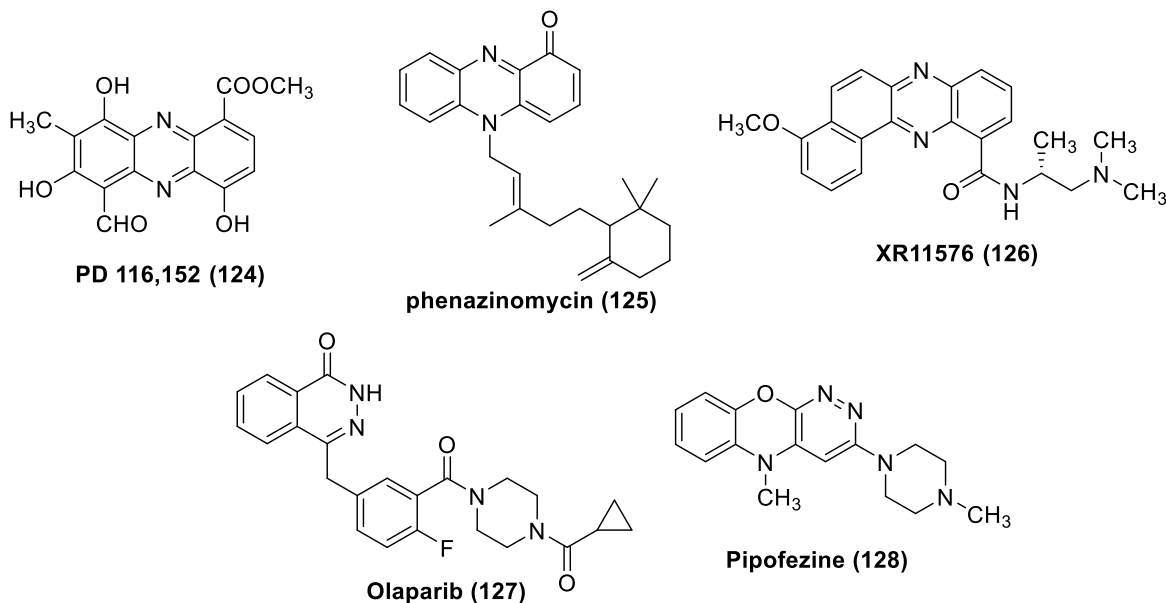


Sơ đồ 1.31. Tổng hợp benzo[*f*]indole-4,9-dione theo Anjaiah Aitha

1.3.4. Tổng hợp một số hợp chất dị vòng khác chứa nito

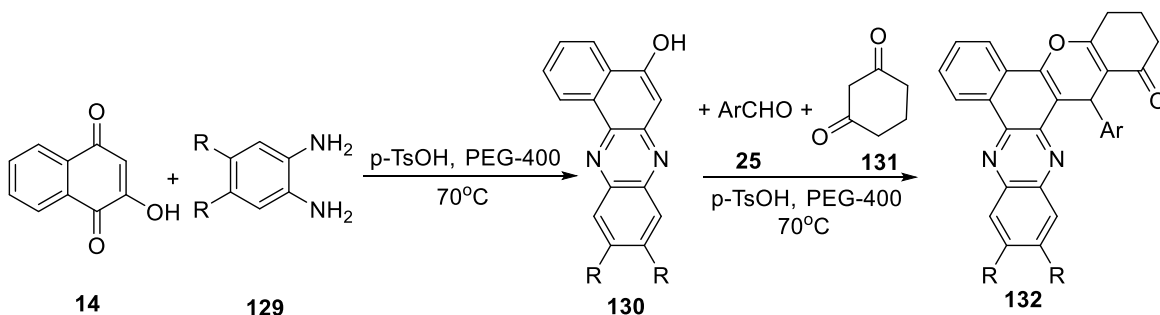
Nhiều hợp chất dị vòng khác chứa nito thể hiện các hoạt tính sinh học lý thú như kháng sinh phổ rộng [80], diệt nấm [81], chống sốt rét [82], ức chế enzyme AChE [83], chống trầm cảm [84], chống viêm [85], chống đái tháo đường, đặc biệt là hoạt tính kháng khuẩn [86] và chống tăng sinh trên các tế bào ung thư khác nhau. Chẳng hạn PD 116,152 (**124**), phenazinenomycin (**125**) được phân lập từ các chủng *Streptomyces* sp. có khả năng ức chế tế bào ung thư bạch cầu trên chuột và tế bào ung thư biểu mô tuyến ruột kết ở người, tăng tỷ lệ sống sót của chuột mắc bệnh bạch cầu khi thử nghiệm *in vivo* [87, 88]. Hợp chất phenazine tổng hợp XR11576

(126) có khả năng ổn định phức hợp phân cắt Top I - DNA và ức chế hoạt động ATPase của *h*TopII, cho thấy chúng là chất ức chế kép của topoisomerase I và II [89, 90]. Một số loại thuốc như olaparib (127), pipofezine (128) đã được phê duyệt để thử nghiệm lâm sàng để điều trị các khối u khác nhau thông qua việc nhắm mục tiêu các kinase quan trọng và cho hiệu quả đáng kể [91].



Hình 1.7. Một số hợp chất dị vòng khác chứa nito

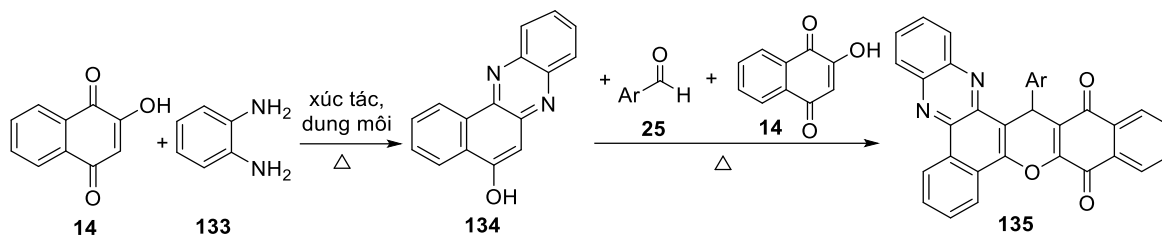
Nhiều hợp chất dị vòng chứa nito và oxy đã được các nhà khoa học quan tâm và nghiên cứu tổng hợp thành công. Năm 2012, Jitender M. Khurana và các cộng sự đã sử dụng phản ứng domino bốn thành phần để tổng hợp các hợp chất dị vòng benzo[*a*]phenazine (132) từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (14), dẫn xuất của *o*-phenylenediamine 129, aldehyde thơm (25) và các hợp chất 1,3-dicarbonyl vòng 130 với sự có mặt của xúc tác p-TsOH trong PEG-400 ở 70°C như mô tả trong sơ đồ 1.32 [92]. Phản ứng domino đã hình thành nhiều liên kết mới như C-C, C=C, C-N, C=N, C-O trong một phản ứng và tạo thành sản phẩm có cấu trúc lý thú.



Sơ đồ 1.32. Tổng hợp benzo[*a*]phenazine bằng phản ứng domino

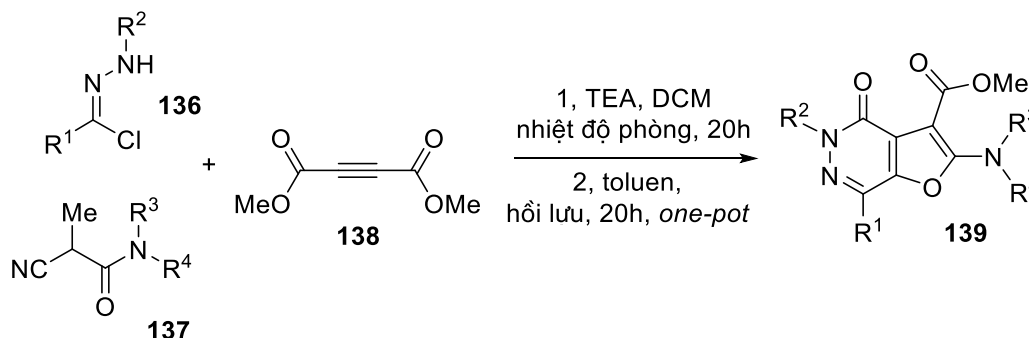
Nhóm nghiên cứu của Razieh Mohebat đã sử dụng xúc tác axit p-toluenesulfonic cho phản ứng one-pot domino đa thành phần từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (14), *o*-phenylenediamine (133) và các aldehyde thơm 25 trong dung môi polyethylene glycol để tổng hợp các hợp chất 11*H*-benzo[*a*]benzo[6,7]

chromeno[2,3-*c*]phenazine-11,16(17*H*)-dione **135** như mô tả trong sơ đồ 1.33 [93]. Sau đó, Mohsen Nikoorazm và các cộng sự đã sử dụng phức guanine của zirconium (IV) trên nền hạt nano MCM-41 biến tính để làm xúc tác cho phản ứng trên với hiệu suất cao và thời gian phản ứng ngắn hơn [94].



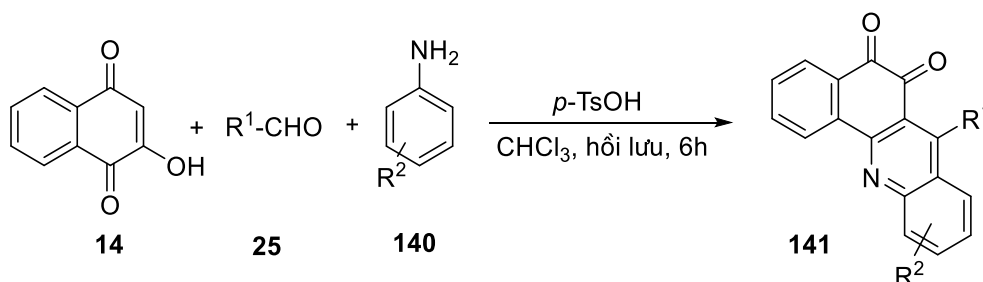
Sơ đồ 1.33. Tổng hợp 11*H*-benzo[*a*]benzo[6,7]chromeno[2,3-*c*]phenazine-11,16(17*H*)-dione bằng phản ứng domino

Năm 2015, nhóm nghiên cứu của Mariateresa Giustiniano đã sử dụng phản ứng domino ba thành để tổng hợp được các hợp chất furo[2,3-*d*]pyridazin-4(5*H*)-one **139**. Trong phản ứng, hydrazone chloride (**136**) đã phản ứng với isocyanoacetamide (**137**) khi có mặt của triethylamine để tạo thành 1,3-oxazol-2-hydrazone, rồi chất này phản ứng với methylacetylene dicarboxylate (**138**) để tạo ra sản phẩm furo[2,3-*d*]pyridazin-4(5*H*)-one **139** theo sơ đồ 1.34 [95].



Sơ đồ 1.34. Tổng hợp các chất furo[2,3-*d*]pyridazin-4(5*H*)-one bằng phản ứng domino

Năm 2014, Inder Pal Singh và các cộng sự đã tổng hợp thành công các hợp chất 7-arylbenzo[*c*]acridine-5,6-dione **141**, từ phản ứng domino ba thành phần giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm (**25**) và các amine thơm (**140**) như sơ đồ 1.35. Phản ứng sử dụng xúc tác *p*-toluene sulfonic acid [96].

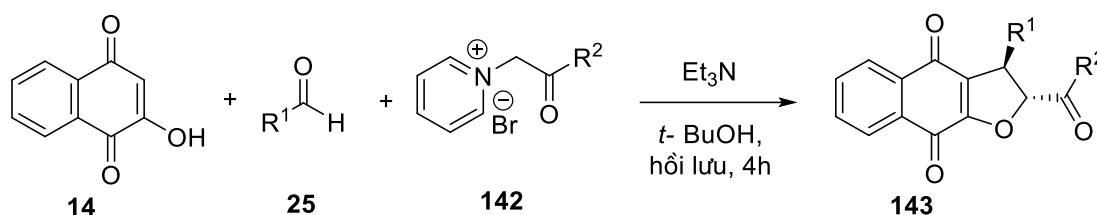


Sơ đồ 1.35. Tổng hợp các chất 7-arylbenzo[*c*]acridine-5,6-dione bằng phản ứng domino

1.4. Tình hình nghiên cứu đề tài trong nước

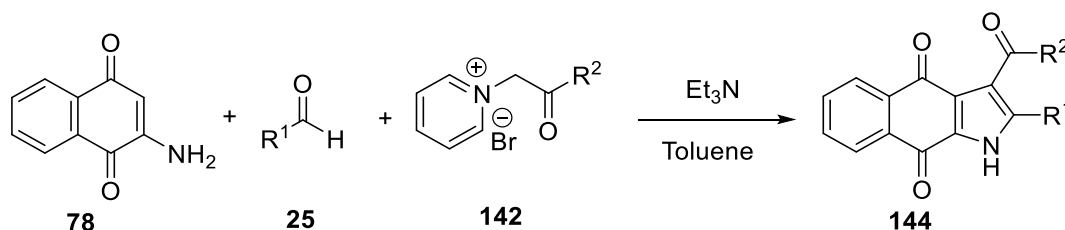
Trong những năm gần đây, nhóm nghiên cứu của GS Nguyễn Văn Tuyên – Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã có một số công trình nghiên cứu áp dụng phản ứng domino trong tổng hợp các dẫn xuất dị vòng quinone. Nhiều hợp chất có cấu trúc mới, thú vị đã được tổng hợp và được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào. Kết quả cho thấy, các hợp chất thử nghiệm đều có hoạt tính gây độc tế bào ở các mức độ khác nhau. Điều này khích lệ chúng tôi tiếp tục tiến hành các nghiên cứu sâu hơn về tổng hợp các dẫn chất của lớp chất này, đồng thời nghiên cứu hoạt tính sinh học như kháng khuẩn, kháng nấm và gây độc trên các dòng tế bào ung thư để phát hiện những chất mới có hoạt tính sinh học triển vọng ứng dụng trong y, dược học.

Năm 2015, GS Nguyễn Văn Tuyên và các cộng sự cũng đã tổng hợp thành công một số hợp chất 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione **143** mới chứa khung naphthoquinone dựa trên phản ứng domino ba thành phần sử dụng 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm (**25**) và muối pyridine bromide (**142**) trong dung môi *tert*-butanol với sự có mặt của base triethylamine [97]. Quy trình phản ứng được chỉ ra trong sơ đồ 1.36.



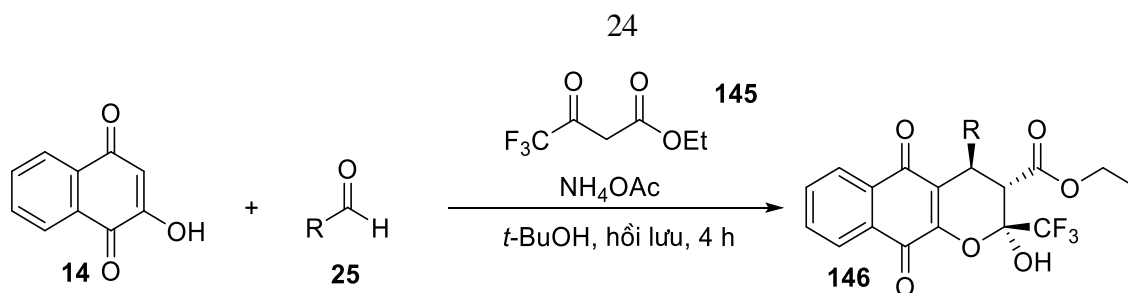
Sơ đồ 1.36. Tổng hợp 2,3-dihydronaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione bằng phản ứng domino

Tương tự, nhóm nghiên cứu đã áp dụng phản ứng domino ba thành phần từ 2-amino-1,4-naphthoquinone (**78**), aldehyde thơm (**25**) và muối pyridine bromide (**142**) với triethylamine trong dung môi toluene tạo thành các dẫn xuất 2-aryl-3-benzoyl-1H-benzo[*f*]indole-4,9-dione **144** như sơ đồ 1.37 [98].



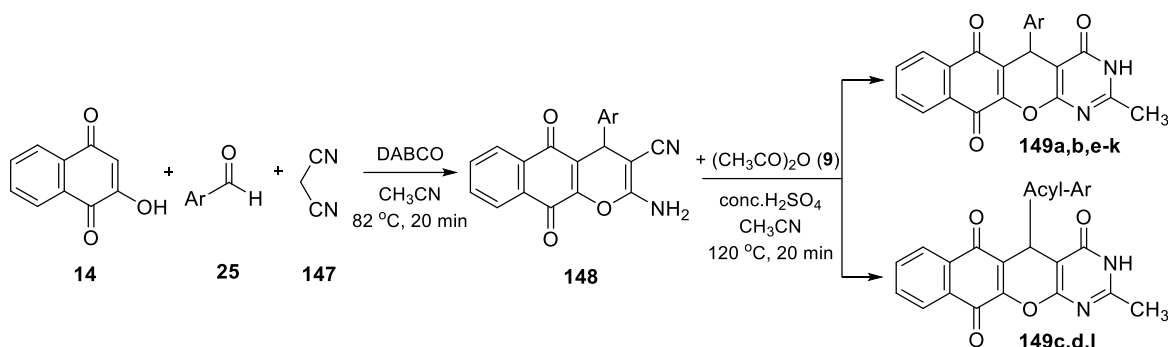
Sơ đồ 1.37. Tổng hợp benzo[*f*]indole-4,9-dione bằng phản ứng domino

Một số hợp chất dihydropyranonaphthoquinone **146** chứa nhóm chức CF₃ cũng đã được nhóm nghiên cứu tổng hợp bằng phản ứng domino giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm (**25**) và hợp chất ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate (**145**) theo sơ đồ 1.38 [97].



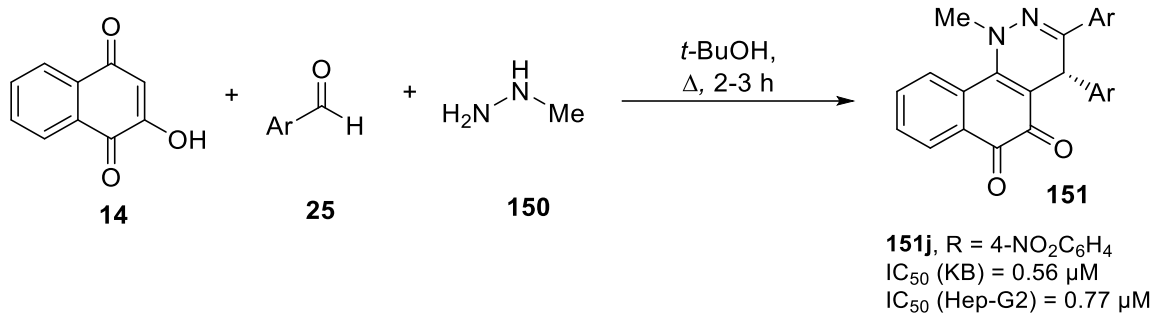
Sơ đồ 1.38. Tổng hợp 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione bằng phản ứng domino

Gần đây, áp dụng phản ứng domino tương tự từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde vòng thơm (**25**) và malono-nitrile (**147**), nhóm nghiên cứu đã thu được các dẫn xuất 1,4-pyranonaphthoquinone **148** [99]. Các hợp chất này có thể dễ dàng chuyển hóa thành các dị vòng mới có cấu trúc lý thú. Chẳng hạn phản ứng với acetic anhydride/ sulfuric acid đậm đặc trong acetonitril tạo thành các hợp chất chromeno[2,3-d]pyrimidine **149**. Một số hợp chất thu được có hoạt tính gây độc tế bào đối với các dòng tế bào ung thư KB, A549, MCF-7 và HepG-2 [100].



Sơ đồ 1.39. Tổng hợp 1,4-pyranonaphthoquinone và chromeno[2,3-d]pyrimidine bằng phản ứng domino

Ngoài ra, một số dẫn xuất dị vòng chứa nitơ chứa khung dihydropyridazino-1,2-naphthoquinone **151** đã được tổng hợp bằng phản ứng domino giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde (**25**) và methylhydrazine (**150**) trong điều kiện không sử dụng xúc tác (sơ đồ 1.40). 09 trong số 16 dẫn xuất mới được tổng hợp thể hiện hoạt tính gây độc tế bào tốt với giá trị IC_{50} dưới $5 \mu\text{M}$ đối với cả hai tế bào KB và Hep-G2 thử nghiệm, cao hơn một chút so với thuốc chống ung thư ellipticine. Đặc biệt, hợp chất với nhóm thế nitro được xác định là tác nhân triển vọng với giá trị IC_{50} lần lượt là 0,56 và 0,77 μM tương ứng với hai dòng tế bào nói trên [101].



Sơ đồ 1.40. Tổng hợp benzo[f]indole-4,9-dione bằng phản ứng domino

Từ những kết quả nghiên cứu tổng quan cho thấy, các hợp chất dị vòng quinone có nhiều hoạt tính sinh học lý thú, có nhiều tiềm năng ứng dụng trong y, dược học. Việc tổng hợp các hợp chất này bằng phản ứng domino có thể làm gia tăng độ phức tạp của cấu trúc, tạo ra nhiều hợp chất cấu trúc mới, ngoài ra phản ứng không cần phân lập các hợp chất trung gian, thân thiện với môi trường do tránh sử dụng các tác nhân dung môi độc hại, quá trình phản ứng xảy ra êm dịu.

Tiếp tục hướng nghiên cứu đã triển khai thời gian qua, trong luận án này, chúng tôi nghiên cứu tổng hợp các hợp chất dị vòng quinone mới bằng các phản ứng domino đa thành phần khác nhau và đánh giá hoạt tính sinh học của chúng để định hướng ứng dụng trong tương lai.

Chương 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

2.1. Phương pháp nghiên cứu, hóa chất và thiết bị

2.1.1. Phương pháp nghiên cứu

Thực hiện phản ứng domino để tổng hợp các dẫn chất dị vòng quinone chứa nitơ và oxy. Các phản ứng được tiến hành tại Phòng Hoá dược, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Đa số các phản ứng được thực hiện trong thiết bị vi sóng (microwave).

Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng tráng sẵn TLC Silica gel 60 F₂₅₄ và hiển thị dưới ánh sáng UV ở bước sóng 254 nm và 365 nm.

Các hợp chất được tách và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, sử dụng cột sắc ký thủy tinh với chất hấp phụ là silica gel cỡ hạt 0,40-0,63 mm.

Phương pháp xác định cấu trúc: Sử dụng các phương pháp phổ hồng ngoại IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR, phổ khối phân giải cao HRMS.

2.1.2. Hóa chất, dung môi

Các hóa chất sử dụng đều là hóa chất của các công ty hóa chất thương mại uy tín như (Merck, Sigma Aldrich, AKSci, ...) với độ tinh khiết trên 98% nên được sử dụng trực tiếp mà không phải tinh chế lại. Dung môi chạy cột dùng loại tinh khiết, khan đều được cất mới trước khi sử dụng. Bột silica gel cho sắc ký cột sử dụng loại silica gel 60 Merck (240–400 mesh), bản mỏng sắc ký silica gel để nhôm Art. 5554 DC - Alufolien Kiesel 60 F₂₅₄ (Merck).

2.1.2. Thiết bị

- Thiết bị phản ứng vi sóng

Đa số các phản ứng được hỗ trợ bằng lò phản ứng vi sóng (microwave) Anton Paar Monowave 400 tại phòng Hóa dược, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Phổ hồng ngoại (IR)

Phổ hồng ngoại của các chất nghiên cứu được ghi trên máy quang phổ hồng ngoại FT-IR Spectrum Two, hãng Perkin Elmer, tại phòng Hóa dược, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, đo ở dạng ép viên với KBr rắn.

- Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)

Phổ ¹H NMR (500MHz và 600MHz) và ¹³C NMR (125MHz và 150 MHz) của các chất nghiên cứu được đo trên máy Bruker Avance III với dung môi CDCl₃ và DMSO-*d*₆ với tetramethylsilane là chất nội chuẩn, tại Trung tâm các phương pháp phổ ứng dụng, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Phổ khối lượng phân giải cao (HRMS)

Phổ khối của các chất nghiên cứu được ghi trên máy X500R QTOF, hãng SCIEX ở chế độ ESI+ hoặc ESI- tại phòng Phòng Nghiên cứu phát triển dược phẩm, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Xác định nhiệt độ nóng chảy

Nhiệt độ nóng chảy của các chất tổng hợp được đo trên máy Buchi B-545 tại phòng Hóa dược, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. Tổng hợp các dẫn xuất 3-benzoyl-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione

Quy trình tổng hợp chung: Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 3-benzoyl-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione được tiến hành như sau:

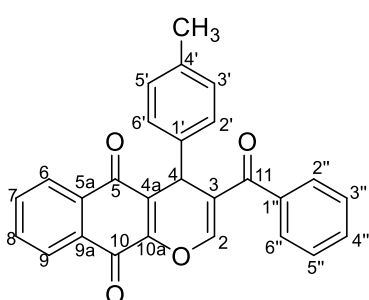
- Tổng hợp các hợp chất arylenaminone **154**

Hỗn hợp các chất phản ứng acetophenone **152** (3 mmol), *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (**153**) (3,6 mmol) trong dung môi toluene (10 ml) được cho vào bình phản ứng glass vial G30 và được đậy nắp kín. Bình phản ứng được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng Anton Paar Monowave 400 và tiến hành phản ứng tại điều kiện nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp dung dịch trong bình phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi rửa giải MeOH/DCM/EtOAc (tỉ lệ 1/4/5 về thể tích) thu được sản phẩm **154a-i** với hiệu suất 60-70%.

- Tổng hợp các hợp chất 3-benzoyl-4H-benzo[g]chromene-5,10-diones **155**

Hỗn hợp các chất phản ứng 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) (0,5 mmol), aldehyde **25** (0,5 mmol), arylenaminone **154** (0,5 mmol) trong dung môi acetic acid băng (10 ml) được cho vào bình phản ứng glass vial G30 và được đậy nắp kín. Bình phản ứng được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng Anton Paar Monowave 400 và tiến hành phản ứng tại điều kiện nhiệt độ 110°C trong thời gian 30 đến 60 phút. Kết thúc phản ứng, bình phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng và thêm nước cất (10 ml). Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được chiết bằng dichloromethane (3 lần, mỗi lần 20 ml). Dịch chiết dichloromethane được làm khan bằng Na₂SO₄ và loại bỏ dung môi bằng cất quay chân không dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với các hệ dung môi rửa giải *n*-hexane – ethyl acetate (tỉ lệ 4 : 1 về thể tích) thu được sản phẩm **155a-w** với hiệu suất 60-88%.

Hợp chất 3-benzoyl-4-(*p*-tolyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (**155a**)



Chất rắn màu vàng, hiệu suất 84%, nhiệt độ nóng chảy 270-271°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3097; 3057; 2919; 1681; 1662; 1641; 1605; 1511; 1444; 1359; 1320; 1297; 1239; 1198; 1171; 1132; 1057; 972; 927; 891; 733; 713; 696.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 8,14 (1H, dd, *J* = 3,6

Hz, $J = 7,2$ Hz); 8,03 (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 7,72 (2H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 7,59 (2H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,53 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,48 (1H, s, H-2); 7,42 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,35 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,10 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 5,40 (1H, s, H-4); 2,25 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): $\delta = 193,4$; 183,0; 178,0; 150,1; 149,0; 139,3; 137,7; 137,3; 134,5; 133,8; 132,4; 131,8; 130,6; 129,5 (2C); 128,9 (2C); 128,7 (2C); 128,5 (2C); 126,7; 126,5; 124,3; 120,8; 34,1; 21,1.

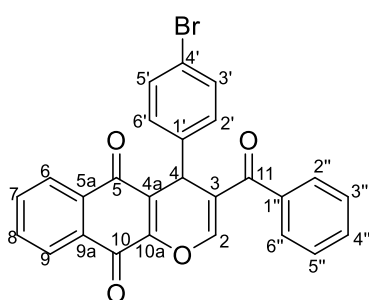
HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ tính toán C₂₇H₁₉O₄⁺: 407,1283, tìm thấy: 407,1293.

Hợp chất 3-benzoyl-4-(4-bromophenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155b)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 88%, nhiệt độ nóng chảy 285-286°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3082; 2924; 1678; 1662; 1643; 1606; 1485; 1446; 1409; 1383; 1357; 1321; 1294; 1238; 1193; 1173; 1121; 1054; 1011; 968; 924; 843; 827; 789; 735; 716; 689.

Số liệu phổ NMR được trình bày ở bảng 3.3.

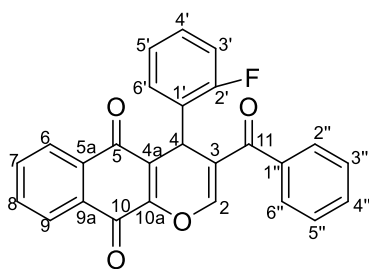


HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ tính toán C₂₆H₁₄BrO₄⁻: 469,0075 và 471,0055, tìm thấy: 469,0097 và 471,0179.

Hợp chất 3-benzoyl-4-(2-fluorophenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155c)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 72%, nhiệt độ nóng chảy 284-285°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3060; 2923; 1662; 1641; 1605; 1492; 1453; 1359; 1319; 1300; 1241; 1193; 1176; 1162; 1122; 1096; 1057; 973; 927; 846; 796; 758; 691.



¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 8,16$ -8,15 (1H, m); 8,03-8,02 (1H, m); 7,74-7,72 (2H, m); 7,60 (2H, dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,56-7,52 (2H, m); 7,45 (1H, s, H-2); 7,43 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,20-7,17 (1H, m); 7,10 (1H, dt, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,01-6,98 (1H, m); 5,56 (1H, s, H-4).

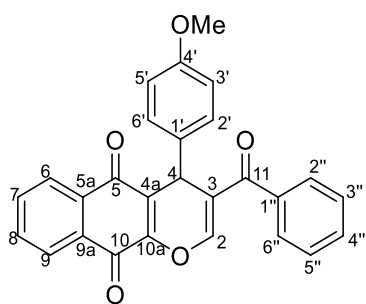
¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): $\delta = 193,2$; 183,0; 177,8; 161,6 (CF, d, $J = 246$ Hz); 150,9, 149,6, 137,6, 134,6, 133,8, 132,4, 131,9 (d, $J = 4,3$ Hz); 131,7; 130,6; 129,5 (d, $J = 7,6$ Hz); 128,9 (2C); 128,6 (2C); 128,5; 126,6 (d, $J = 8,6$ Hz); 124,3 (d, $J = 4,6$ Hz); 122,5; 118,9; 116,1 (d, $J = 22,6$ Hz); 30,6.

HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ tính toán C₂₆H₁₄FO₄⁻: 409,0876, tìm thấy: 409,0895.

Hợp chất 3-benzoyl-4-(4-methoxyphenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155d)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 63%, nhiệt độ nóng chảy 258-259°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3065; 2951; 2838; 1680; 1662; 1641; 1605; 1511; 1449; 1359; 1299; 1246; 1199; 1127; 1032; 973; 930; 908; 827; 715.



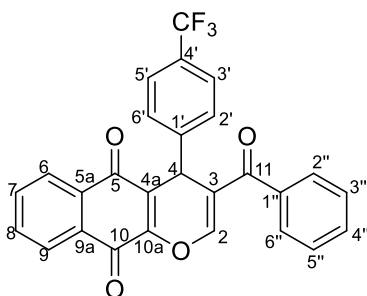
^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,15-8,14$ (1H, m); 8,04-8,02 (1H, m); 7,73 (2H, d, $J = 10,8$ Hz); 7,59 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,52 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,47 (1H, s, H-2); 7,43 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,37 (2H, d, $J = 10,8$ Hz); 6,82 (2H, d, $J = 10,8$ Hz); 5,39 (1H, s, H-4); 3,73 (3H, s, OCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 193,4$; 183,1; 178,0; 158,9; 150,0; 148,9; 137,7; 134,6; 134,5; 133,8; 132,4; 131,8; 130,6; 129,9 (2C); 128,9 (2C); 128,5 (2C); 126,7; 126,5; 124,3; 120,9; 114,2 (2C); 55,2; 33,7.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{O}_5^-$: 421,1076, tìm thấy: 421,1094.

Hợp chất 3-benzoyl-4-(4-trifluoromethylphenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155e)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 68%, nhiệt độ nóng chảy 257-258°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3066; 2923; 2852; 1689; 1664; 1639; 1608; 1446; 1419; 1362; 1327; 1300; 1238; 1203; 1168; 1132; 1111; 1068; 1019; 976; 930; 908; 837; 792; 765; 732; 716; 694.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,17-8,15$ (1H, m); 8,04-8,02 (1H, m); 7,76-7,73 (2H, m); 7,60 (3H, t, $J =$

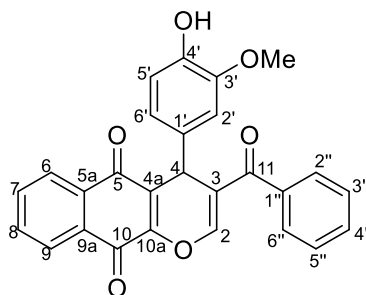
7,8 Hz); 7,58-7,54 (5H, m); 7,44 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 5,50 (1H, s, H-4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 193,0$, 182,8, 177,7, 150,9, 149,2, 146,0, 137,4, 134,8, 134,0, 132,6, 131,6, 130,5, 129,8, 129,6, 129,2 (2C); 128,8 (2C); 128,7 (2C); 126,7 (d, $J = 6,0$ Hz); 125,8 (CF_3 , q, $J = 270$ Hz); 125,7 (q, $J = 12,0$ Hz); 123,5, 120,1, 34,6.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_4^+$: 461,1001, tìm thấy: 461,1013.

Hợp chất 3-benzoyl-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155f)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 66%, nhiệt độ nóng chảy 238-240°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3096; 2929; 1663; 1641; 1+05; 1514; 1448; 1431; 1359; 1319; 1294; 1274; 1238; 1195; 1177; 1126; 1057; 1031; 970; 926; 794; 714.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,16-8,14$ (1H, m); 8,05-8,03 (1H, m); 7,74-7,73 (2H, m); 7,60 (2H, d, $J =$

8,4 Hz); 7,54 (1H, t, $J = 8,4$ Hz); 7,47 (1H, s, H-2); 7,43 (2H, t, $J = 8,4$ Hz); 7,07 (1H, d, $J = 1,8$ Hz); 6,83-6,81 (2H, m); 5,52 (1H, s); 5,35 (1H, s); 3,92 (3H, s, OCH_3).

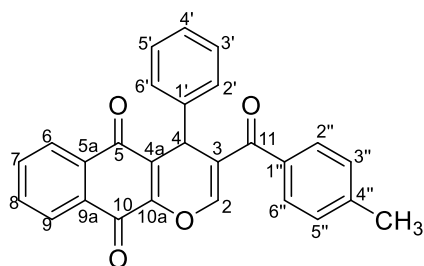
^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 193,6; 183,2; 178,0; 149,9; 148,8; 146,4; 145,0; 137,7; 134,6; 134,4; 133,8; 132,4; 131,8; 130,6; 128,9$ (2C); $128,6$ (2C); $126,7; 126,6; 124,2; 121,2; 120,9; 114,6; 112,1; 56,0; 34,1$.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{O}_6^-$: 437,1025, tìm thấy: 437,1039.

Hợp chất 3-(4-methylbenzoyl)-4-phenyl-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155g)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 61%, nhiệt độ nóng chảy 283-284°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3088; 1679; 1661; 1636; 1606; 1577; 1454; 1359; 1316; 1302; 1242; 1195; 1172; 1134; 1119; 1057; 973; 927; 832; 750; 723.



^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,15$ (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); $8,02$ (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); $7,72$ (2H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); $7,51$ (2H, d, $J = 8,4$ Hz); $7,48$ (1H, s, H-2); $7,46$ (2H, d, $J = 7,2$ Hz); $7,29$ (2H, t, $J = 7,8$ Hz); $7,22$ (2H, d, $J = 7,8$ Hz); $7,17$ (1H, t, $J = 8,4$ Hz); $5,44$

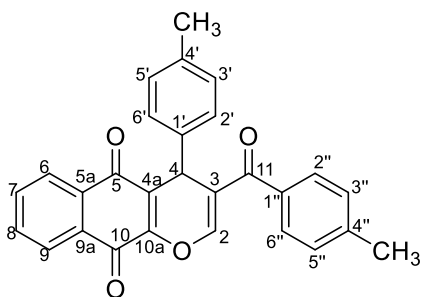
(1H, s, H-4); $2,39$ (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 193,0; 183,0; 178,0; 149,5; 149,1; 143,3; 142,2; 134,9; 134,6; 133,8; 131,8; 130,6; 129,2$ (2C); $129,1$ (2C); $128,8$ (2C); $128,7$ (2C); $127,5; 126,7; 126,6; 124,2; 120,7; 34,7; 21,6$.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{O}_4^+$: 407,1283, tìm thấy: 407,1298.

Hợp chất 3-(4-methylbenzoyl)-4-(4-methylphenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155h)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 82%, nhiệt độ nóng chảy 320-321°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3102; 2919; 1681; 1660; 1639; 1603; 1510; 1356; 1314; 1300; 1241; 1197; 1134; 1121; 1058; 971; 926; 835; 811; 778; 749; 719.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,14$ (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz); $8,02$ (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); $7,72$ (2H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); $7,51$ (2H, d, $J = 7,8$ Hz); $7,47$ (1H, s, H-2); $7,34$ (2H, d, $J = 8,4$ Hz); $7,22$ (2H, d, $J = 8,4$ Hz); $7,09$ (2H, d, $J = 7,8$ Hz); $5,40$ (1H, s, H-4); $2,39$

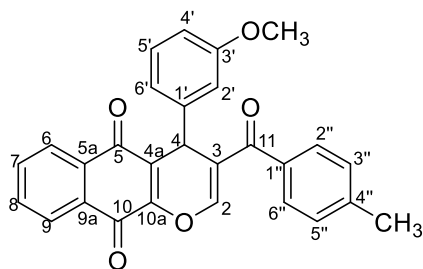
(3H, s, H-7'); $2,25$ (3H, s, H-7'').

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 193,0; 183,1; 178,1; 149,4; 149,1; 143,2; 139,3; 137,2; 135,0; 134,5; 133,7; 131,9; 130,6; 129,5$ (2C); $129,2$ (2C); $129,1$ (2C); $128,7$ (2C); $126,7; 126,5; 124,3; 120,8; 34,3; 21,6; 21,1$.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{O}_4^+$: 421,1440, tìm thấy: 421,1436.

Hợp chất 3-(4-methylbenzoyl)-4-(3-methoxyphenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155i)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 69%, nhiệt độ nóng chảy 265-266°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3037; 2953; 1678; 1659; 1635; 1604; 1490; 1451; 1433; 1357; 1316; 1303; 1259; 1241; 1195; 1144; 1130; 1062; 1043; 972; 932; 868; 836; 779; 751; 720.

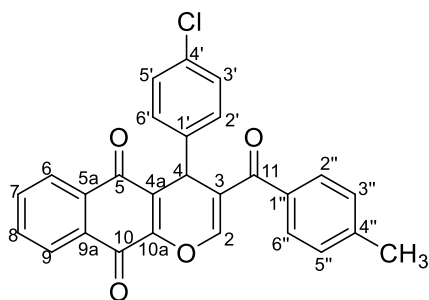
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 8,16-8,14 (1H, m); 8,04-8,03 (1H, m); 7,74-7,72 (2H, m); 7,52 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,47 (1H, s, H-2); 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,20 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,03 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,00 (1H, s); 6,72 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz); 5,42 (1H, s, H-4); 3,78 (3H, s, OCH_3); 2,40 (3H, s, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 193,0; 183,0; 178,0; 159,8; 149,4; 149,1; 143,7; 143,3; 134,9; 134,5; 133,8; 131,8; 130,6; 129,6; 129,2 (2C); 129,1 (2C); 126,7; 126,6; 124,0; 121,2; 120,6; 114,8; 112,8; 55,2; 34,7; 21,6.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{O}_5^+$: 437,1389, tìm thấy: 437,1414.

Hợp chất 3-(4-methylbenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155j)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 75%, nhiệt độ nóng chảy 293-294°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3105; 1682; 1659; 1638; 1603; 1487; 1406; 1357; 1336; 1300; 1238; 1196; 1132; 1119; 1097; 1057; 1019; 970; 927; 833; 820; 791; 755; 736; 717; 675; 641.

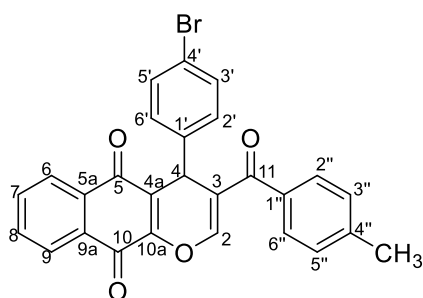
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): 8,16-8,15 (1H, m); 8,04-8,02 (1H, m); 7,75-7,73 (2H, m); 7,51-7,50 (3H, m); 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz); 7,26-7,22 (4H, m); 5,41 (1H, s, H-4); 2,40 (3H, s, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 192,8; 182,9; 177,8; 149,8; 149,2; 143,5; 140,8; 134,7; 134,6; 133,9; 133,4; 131,7; 130,6; 130,2 (2C); 129,3 (2C); 129,0 (2C); 128,9 (2C); 126,7; 126,6; 123,7; 120,3; 34,2; 21,6.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ClO}_4^+$: 441,0894, tìm thấy: 441,0881.

Hợp chất 3-(4-methylbenzoyl)-4-(4-bromophenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155k)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 78%, nhiệt độ nóng chảy 316-317°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3104; 2918; 1681; 1659; 1635; 1603; 1483; 1404; 1356; 1332; 1300; 1240; 1196; 1178; 1132; 1119; 1057; 1014; 970; 927; 833; 817; 791; 753; 733; 715.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,16-8,14$ (1H, m); 8,03-8,02 (1H, m); 7,75-7,73 (2H, m); 7,51-7,49 (3H, m); 7,41 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,34 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,23 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 5,40 (1H, s, H-4); 2,40 (3H, s, CH_3).

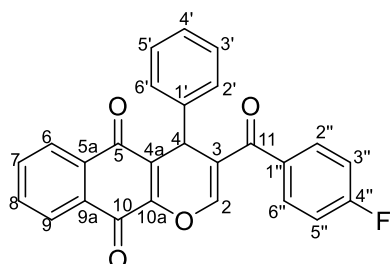
^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 192,8$; 182,9; 177,8; 149,8; 149,2; 143,5; 141,3; 134,7; 134,6; 133,9; 131,9 (2C); 131,7; 130,6; 130,5 (2C); 129,3 (2C); 129,0 (2C); 126,7; 126,6; 123,6; 121,6; 120,2; 34,3; 21,6.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{BrO}_4\text{Na}^+$: 507,0208 và 509,0187, tìm thấy: 507,0211 và 509,0064.

Hợp chất 3-(4-fluorobenzoyl)-4-phenyl-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155l)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 60%, nhiệt độ nóng chảy 300-301°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3102; 1680; 1661; 1639; 1600; 1504; 1455; 1408; 1356; 1332; 1240; 1197; 1157; 1124; 1076; 1054; 973; 927; 849; 792; 724.



^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,15$ (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 8,03 (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 7,73 (2H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,63 (2H, dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 7,46 (1H, s, H-2); 7,45

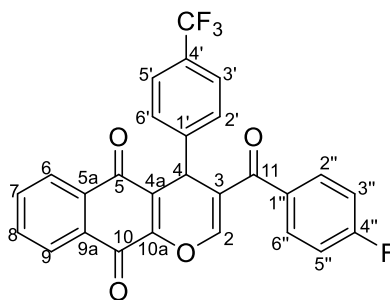
(2H, d, $J = 9,6$ Hz); 7,30 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,19 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,11 (2H, t, $J = 9,6$ Hz); 5,43 (1H, s, H-2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 191,8$; 182,9; 177,9; 165,4 (CF, d, $J = 253,5$ Hz); 149,6; 149,1; 142,1; 134,6; 133,9; 131,8; 131,4 ($\text{C}2''$, $\text{C}6''$, d, $J = 9,0$ Hz); 130,6; 128,8 (2C); 128,8 (2C); 127,6; 126,7; 126,6; 124,1; 120,8; 115,8 ($\text{C}3''$, $\text{C}5''$, d, $J = 21,0$ Hz); 34,7.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{FO}_4^-$: 409,0876, tìm thấy: 409,0896.

Hợp chất 3-(4-fluorobenzoyl)-4-(4-methylphenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155m)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 83%, nhiệt độ nóng chảy 313-314°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3108; 2919; 1682; 1661; 1640; 1598; 1503; 1407; 1355; 1330; 1304; 1239; 1228; 1198; 1171; 1154; 1132; 1122; 1054; 972; 928; 848; 780; 757.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,15$ (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 8,02 (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,72 (2H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 7,63 (2H,

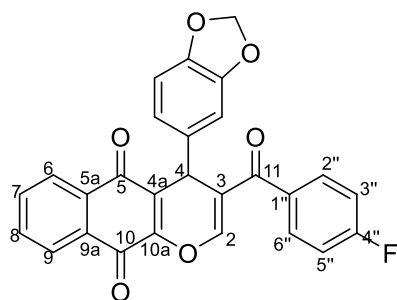
dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 7,44 (1H, s, H-2); 7,33 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,10 (4H, t, $J = 10,8$ Hz); 5,38 (1H, s, H-4); 2,25 (3H, s, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 191,9; 183,0; 178,0; 165,6$ (CF; d; $J = 253,5$ Hz); 149,5; 148,9; 139,2; 137,3; 134,6; 133,9; 133,8; 131,8; 131,4 ($\text{C}2''$, $\text{C}6''$, d, $J = 13,0$ Hz); 130,6; 129,5 ($\text{C}2$); 128,6 ($\text{C}2$); 126,7; 126,6; 124,2; 120,8; 115,8 ($\text{C}3''$; $\text{C}5''$; d; $J = 22,6$ Hz); 34,3; 21,1.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{FO}_4^-$: 423,1033, tìm thấy: 423,1048.

Hợp chất 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-fluorobenzoyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155n)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 73%, nhiệt độ nóng chảy 312-313°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3101; 2893; 1681; 1660; 1638; 1596; 1500; 1475; 1405; 1357; 1305; 1257; 1227; 1197; 1154; 1122; 1038; 973; 932; 849; 786; 759; 716.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,16-8,15$ (1H, m); 8,05-8,04 (1H, m); 7,75-7,73 (2H, m); 7,66-7,64 (2H, m); 7,43 (1H, s, H-2); 7,12 (2H, t, $J = 8,4$ Hz); 6,94

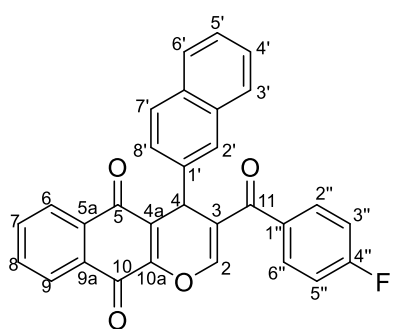
(1H, d, $J = 1,8$ Hz); 6,89 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 6,71 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 5,90 (1H, d, $J = 1,8$ Hz); 5,88 (1H, d, $J = 1,8$ Hz); 5,33 (1H, s, H-4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 191,9; 183,0; 177,9; 165,2$ (CF; d; $J = 253,5$ Hz); 149,4; 148,9; 148,0; 147,0; 136,1; 134,6; 133,9; 133,8; 131,8; 131,5; 131,4 ($\text{C}2$; d; $J = 9,0$ Hz); 130,6; 126,7; 126,6; 124,0; 122,2; 120,7; 115,8 ($\text{C}2$, d, $J = 22,6$ Hz); 109,4; 108,5; 101,2; 34,3.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{14}\text{FO}_6^-$: 453,0774, tìm thấy: 453,0787.

Hợp chất 3-(4-fluorobenzoyl)-4-(naphthalen-2-yl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155o)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 65%, nhiệt độ nóng chảy 284-285°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3092; 1677; 1659; 1640; 1601; 1506; 1408; 1357; 1332; 1300; 1238; 1195; 1173; 1158; 1133; 1122; 1061; 977; 928; 906; 848; 819; 784; 719.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,17-8,15$ (1H, m); 8,00-7,98 (1H, m); 7,85 (1H, d, $J = 1,2$ Hz); 7,79 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,75 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,75 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,73-7,71 (2H, m); 7,63-7,60 (3H, m); 7,51 (1H, s, H-2); 7,42 (2H, double-quint, $J = 1,2$ Hz, $J = 6,6$ Hz); 7,08 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 5,58 (1H, s, H-4).

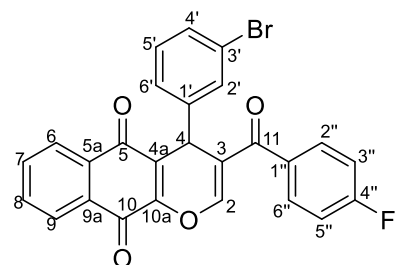
^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 191,8; 183,0; 178,0; 165,3$ (CF; d; $J = 253,5$ Hz); 149,7; 149,0; 139,7; 134,6; 133,9; 133,8; 133,4; 132,7; 131,8; 131,4 ($\text{C}2''$, $\text{C}6''$, d,

$J = 9,0$ Hz); 131,3; 130,6; 128,6; 128,0; 127,8; 127,6; 126,7; 126,6; 126,3; 126,1; 124,0; 120,7; 115,8 (C3'', C5'', d, $J = 21,0$ Hz); 34,8.

HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ tính toán C₃₀H₁₆FO₄⁻: 459,1033, tìm thấy: 459,1045.

Hợp chất 4-(3-bromophenyl)-3-(4-fluorobenzoyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155p)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 75%, nhiệt độ nóng chảy 278-279°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3091; 1676; 1659; 1640; 1597; 1505; 1473; 1357; 1332; 1308; 1231; 1196; 1170; 1157; 1130; 1059; 972; 929; 853; 768; 737; 716.

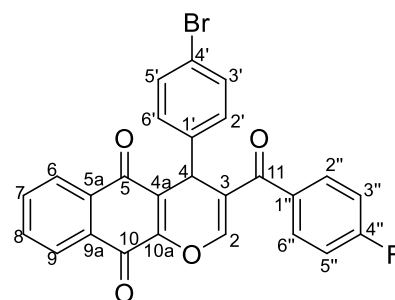
¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 8,16$ (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 8,04 (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,76-7,74 (2H, m); 7,63 (2H, dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 7,54 (1H, br, s); 7,50 (1H, s, H-2); 7,43 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,32 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,17 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,13 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 5,39 (1H, s, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): $\delta = 191,5$; 182,8; 177,7; 165,4 (CF, d, $J = 253,3$ Hz); 150,2; 149,1; 144,3; 134,7; 134,0; 133,7; 131,7; 131,6; 131,4 (C2'', C6'', d, $J = 9,0$ Hz); 130,8; 130,6; 130,3; 127,7; 126,8; 126,7; 123,4; 122,9; 120,2; 115,9 (C3''; C5'', d, $J = 22,6$ Hz); 34,4.

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ tính toán C₂₆H₁₅FBrO₄⁺: 489,0138 và 491,0117, tìm thấy: 489,0165 và 491,0156.

Hợp chất 4-(4-bromophenyl)-3-(4-fluorobenzoyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155q)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 78%, nhiệt độ nóng chảy 291-292°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3105; 1681; 1660; 1638; 1597; 1506; 1484; 1405; 1357; 1332; 1305; 1241; 1197; 1154; 1132; 1122; 1097; 1016; 973; 930; 846; 765; 732; 716.

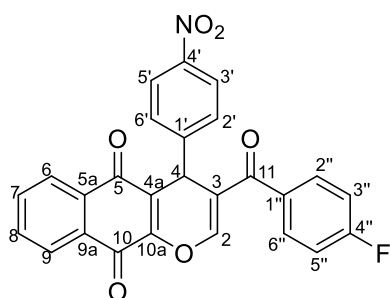
¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 8,16$ -8,15 (1H, m); 8,04-8,02 (1H, m); 7,75 (2H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,63-7,61 (2H, m); 7,48 (1H, s, H-2); 7,42 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,33 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,12 (2H, t, $J = 8,4$ Hz); 5,38 (1H, s, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): $\delta = 191,6$; 182,9; 177,7; 165,4 (CF, d, $J = 253,5$ Hz); 150,0; 149,1; 141,2; 134,7; 134,0; 133,6; 131,9; 131,7; 131,4 (C2'', C6'', d, $J = 9,0$ Hz); 130,5; 130,5; 126,7; 126, 7; 123,6; 121,7; 120,2 115,9 (C3''; C5'', d, $J = 21,0$ Hz); 34,3.

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ tính toán C₂₆H₁₅FBrO₄⁺: 489,0138 và 491,0117, tìm thấy: 489,0027 và 491,0136.

Hợp chất 3-(4-fluorobenzoyl)-4-(4-nitrophenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155r)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 68%, nhiệt độ nóng chảy 278-279°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3088; 1661; 1642; 1606; 1522; 1405; 1356; 1303; 1238; 1192; 1173; 1157; 1122; 1057; 976; 924; 862; 835; 789; 716.

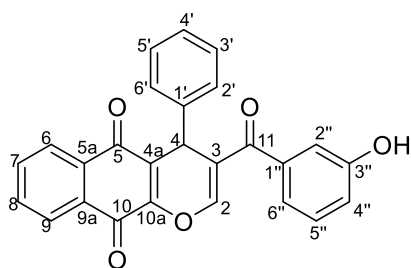
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,18-8,16$ (3H, m); 8,03-8,02 (1H, m); 7,78-7,76 (2H, m); 7,66-7,64-7,61 (4H, m); 7,56 (1H, s, H-2); 7,13 (2H, t, $J = 10,8$ Hz); 5,52 (1H, s, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 191,3$; 182,7; 177,4; 165,5 (CF; d; $J = 253,5$ Hz); 150,7; 149,3; 149,1; 147,2; 134,9; 134,2; 133,4; 133,37; 131,5; 131,3 (C2''; C6''; d; $J = 9,0$ Hz); 130,5; 129,8 (2C); 126,8; 126,8; 124,0 (2C); 122,9; 119,6; 116,0 (C3''; C5''; d; $J = 22,5$ Hz); 34,8.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{FNO}_6^+$: 456,0833; tìm thấy: 456,0885.

Hợp chất 3-(3-hydroxybenzoyl)-4-phenyl-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155s)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 63%.



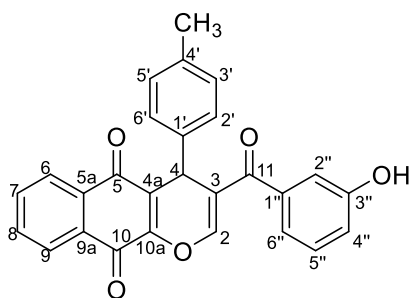
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): $\delta = 9,78$ (1H, s); 8,08-8,06 (1H, m); 7,94-7,92 (1H, m); 7,87-7,85 (2H, m); 7,76 (1H, s); 7,41 (2H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,28 (3H, dt, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,18 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,02 (1H, td, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 6,99-

6,97 (1H, m); 9,96 (1H, t, $J = 1,8$ Hz); 5,20 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz): $\delta = 193,0$; 183,0; 177,2; 159,3; 157,4; 150,3; 149,3; 142,6; 138,6; 134,7; 134,2; 131,2; 129,8; 128,7 (2C); 128,5 (2C); 127,1; 126,1; 125,9; 122,5; 119,7; 119,6; 119,4; 115,1; 34,2.

Hợp chất 3-(3-hydroxybenzoyl)-4-(*p*-tolyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155t)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 77%, nhiệt độ nóng chảy 260-261°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3038; 1659; 1642; 1608; 1582; 1475; 1361; 1335; 1299; 1240; 1195; 1164; 1131; 1059; 984; 926; 809; 794; 776; 750; 719.

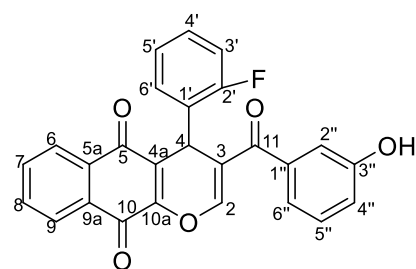
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 8,14$ (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 8,02 (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz); 7,72 (2H, dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,51 (1H, s, H-2); 7,33 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,28 (1H, t, J

= 7,8 Hz); 7,13 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,09 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,05 (1H, t, $J = 2,4$ Hz); 7,00 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 5,40 (1H, s, OH); 5,38 (1H, s, H-4); 2,25 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): $\delta = 192,9; 183,0; 178,0; 155,9; 150,2; 148,9; 139,2; 139,1; 137,3; 134,5; 133,8; 130,6; 129,8; 129,5; 128,7$ (2C); 126,7; 126,5; 124,3; 121,4; 120,7; 119,6; 115,5; 34,1; 21,1.

HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ tính toán C₂₇H₁₇O₅⁻: 421,1076, tìm thấy: 421,1097.

Hợp chất 4-(2-fluorophenyl)-3-(3-hydroxybenzoyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155u)



Chất rắn màu vàng, hiệu suất 60%.

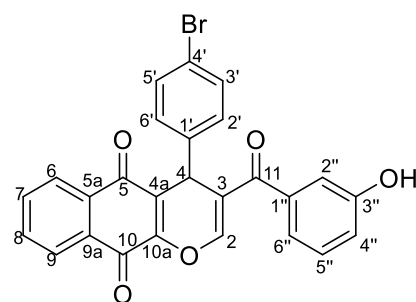
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): $\delta = 9,79$ (1H, s); 8,08-8,06 (1H, m); 7,93-7,91 (1H, m); 7,88-7,84 (2H, m); 7,77 (1H, s); 7,46 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,28 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,24-7,21 (1H, m); 7,13-7,09 (2H, m); 7,00 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,98 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J =$

8,4 Hz); 6,95 (1H, t, $J = 1,8$ Hz); 5,41 (1H, s).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 192,8; 182,8; 177,2; 160,0$ (d, $J = 250$ Hz); 158,9; 157,4; 150,7; 149,6; 138,5; 134,7; 134,2; 131,2 (d; $J = 16,3$ Hz); 130,5; 129,8; 129,6 (d, $J = 11,3$ Hz); 129,2; 126,1; 125,9; 124,5; 121,6; 119,6 (d; $J = 16,3$ Hz); 118,2; 115,3 (d, $J = 22,5$ Hz); 115,1; 28,5.

Hợp chất 4-(4-bromophenyl)-3-(3-hydroxybenzoyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155v)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 65%, nhiệt độ nóng chảy 277-278°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3078; 1660; 1609; 1583; 1485; 1447; 1407; 1359; 1298; 1235; 1194; 1165; 1130; 1057; 1011; 982; 924; 906; 824; 790; 751; 732; 719.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): $\delta = 8,16$ -8,14 (1H, m); 8,03-8,02 (1H, m); 7,75-7,74 (2H, m); 7,54 (1H, s, H-2); 7,42-7,40 (2H, m); 7,34-7,33 (2H, m); 7,30 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,11 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,05-

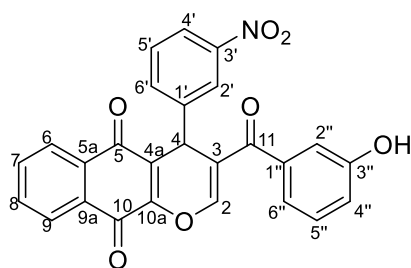
7,04 (1H, m); 7,03-7,01 (1H, m); 5,52 (1H, s, OH); 5,38 (1H, s, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): $\delta = 189,3; 182,9; 177,8; 156,0; 150,6; 149,1; 141,2; 138,9$ (2C); 134,7; 134,0; 131,9; 131,7; 130,54; 130,5 (2C); 139,9; 126,7; 126,6; 123,6; 121,6; 121,2; 120,2; 119,7; 115,4; 34,1.

HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ tính toán C₂₆H₁₄BrO₅⁻: 485,0025 và 487,0004, tìm thấy: 485,0042 và 487,0121.

Hợp chất 3-(3-hydroxybenzoyl)-4-(3-nitrophenyl)-4H-benzo[g]chromene-5,10-dione (155w)

Chất rắn màu vàng, hiệu suất 64%, nhiệt độ nóng chảy 264-265°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3100; 1684; 1659; 1582; 1527; 1481; 1346; 1295; 1238; 1192; 1162; 1059; 982; 930; 854; 797; 753; 725.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 8,26 (1H, s); 8,18-8,16 (1H, m); 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz); 8,03-8,01 (1H, m); 7,91 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,76 (2H, t, J = 4,2 Hz); 7,65 (1H, s, H-2); 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,04-7,03 (2H, m); 5,53 (1H, s, H-4); 5,49 (1H, br.s, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 193,4; 183,0; 177,7; 157,4; 151,7; 149,4; 148,6; 144,4; 138,4; 135,5; 135,0; 134,3; 131,6; 130,6; 129,9; 129,6; 126,9; 126,8; 123,5; 123,0; 122,7; 120,2; 119,6; 115,3; 34,6.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{NO}_7$: 452,0770, tìm thấy: 452,0781.

2.3. Tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone

Để tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone, chúng tôi đã sử dụng hai phương pháp: áp dụng phản ứng domino bốn thành phần đi từ nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) và áp dụng phản ứng domino ba thành phần đi từ nguyên liệu đầu là 2-amino-1,4-naphthoquinone (**78**).

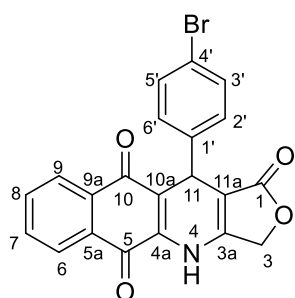
2.3.1. Tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone

Quy trình tổng hợp chung: Hỗn hợp các chất phản ứng 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) (1 mmol), aldehyde thơm **25** (1 mmol), tetronic acid (**156**) (1 mmol) và ammonium acetate (**84**) (3 mmol) trong dung môi acetic acid băng (3 ml) được cho vào bình phản ứng glass vial G30 và được đậy nắp kín. Bình phản ứng được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng Anton Paar Monowave 400 và tiến hành phản ứng tại điều kiện nhiệt độ 120°C trong thời gian 15-25 phút. Kết thúc phản ứng, bình phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng và thêm nước cất (20 ml). Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được chiết bằng dichloromethane (3 lần, mỗi lần 20 ml). Dịch chiết dichloromethane được làm khan bằng Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi bằng cất quay chân không dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với các hệ dung môi rửa giải *n*-heptane - ethyl acetate (tỉ lệ 6: 4 về thể tích) thu được sản phẩm **157a-x** với hiệu suất 67-73%.

2.3.2. Tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone từ 2-amino-1,4-naphthoquinone

Quy trình tổng hợp chung: Hỗn hợp các chất phản ứng 2-amino-1,4-naphthoquinone (**78**) (1 mmol), aldehyde thơm **25** (1 mmol), tetronic acid (**156**) (1 mmol) và xúc tác p-TsOH (0,02 mmol) trong dung môi acetic acid băng (3 ml) được cho vào bình phản ứng glass vial G30 và được đậy nắp kín. Bình phản ứng được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng Anton Paar Monowave 400 và tiến hành phản ứng tại điều kiện nhiệt độ 120°C trong thời gian 15-25 phút. Kết thúc phản ứng, bình phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng và thêm nước cất (20 ml). Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được chiết bằng dichloromethane (3 lần, mỗi lần 20 ml). Dịch chiết dichloromethane được làm khan bằng Na₂SO₄ và loại bỏ dung môi bằng cất quay chân không dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với các hệ dung môi rửa giải *n*-heptane - ethyl acetate (tỉ lệ 6: 4 về thể tích) thu được sản phẩm **157j-x**, **aa-ah** với hiệu suất 67-73%.

Hợp chất 11-(4-bromophenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (**157a**)



Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 79%, nhiệt độ nóng chảy 315-317°C.

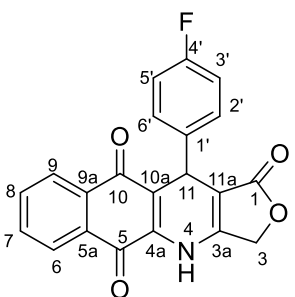
IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3278; 2881; 1748; 1665; 1595; 1494; 1396; 1335; 1300; 1194; 1024; 825.

Số liệu phổ NMR được trình bày ở bảng 3.5.

HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ tính toán C₂₁H₁₁BrNO₄⁻: 419,9871 và 421,9851, tìm thấy: 419,9877 và 421,9857.

Hợp chất 11-(4-fluorophenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (**157b**)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 80%, nhiệt độ nóng chảy 325-326°C.



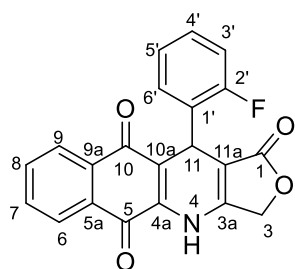
IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3435; 1729; 1664; 1502; 1399; 1336; 1271; 1219; 1156; 1027; 1006; 824.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10,64 (s, 1H, NH); 8,06 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz); 7,89 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 7,85-7,79 (m, 2H); 7,37-7,35 (m, 2H); 7,09-7,05 (m, 2H); 5,03 (s, 1H, H-11); 4,97 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz, H-3); 4,89 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz, H-3).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 182,1; 179,5; 171,1; 160,9 (d; *J* = 248,7 Hz; CF); 156,0; 140,6; 139,5; 134,9; 133,4; 131,8; 130,2; 129,9; 129,87; 126,0; 125,7; 118,1; 114,9; 114,8; 101,8; 66,1 (C-3); 34,3 (C-11).

HRMS (ESI) m/z $[M-H]^-$ tính toán $C_{21}H_{11}FNO_4^-$: 360,0672, tìm thấy: 360,0686.

Hợp chất 11-(2-fluorophenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (157c)



Chất rắn màu đỏ cam, hiệu suất 78%, nhiệt độ nóng chảy 317-319°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3283; 1731; 1664; 1598; 1490; 1392; 1335; 1299; 1192; 1134; 1068; 1009; 933.

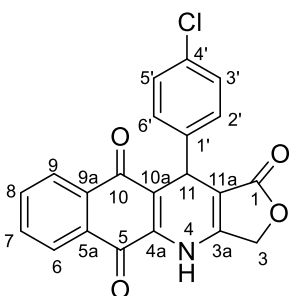
^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10,63 (s, 1H, NH); 8,06 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz); 7,87 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz); 7,85-7,79 (m, 2H); 7,34 (dt, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz); 7,23-7,19 (m, 1H); 7,11-7,07 (m, 2H); 5,27 (s, 1H, H-11); 4,95 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-3); 4,90 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 181,9; 179,5; 170,8; 159,0 (d, $J = 248,7$ Hz, CF); 156,1; 139,8; 135,0; 133,4; 130,9; 130,1; 128,7; 128,6; 126,0; 125,7; 124,5; 117,8; 115,0; 114,9; 101,1; 66,1 (C-3); 28,7 (C-11).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ tính toán $C_{21}H_{12}FNO_4Na^+$: 384,0648, tìm thấy: 384,0661.

Hợp chất 11-(4-chlorophenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (157d)

Chất rắn màu tím, hiệu suất 81%, nhiệt độ nóng chảy 295-297°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3430; 1740; 1668; 1603; 1502; 1399; 1335; 1299; 1194; 1165; 1024; 1006; 982; 825.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10,66 (s, 1H, NH); 8,06 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz); 7,89 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz); 7,86-7,79 (m, 2H); 7,37-7,35 (m, 2H); 7,32-7,30 (m, 2H); 5,02 (s, 1H, H-11); 4,97 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz, H-3); 4,90 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 182,1; 179,4; 171,0; 156,0; 143,3; 139,6; 134,9; 133,4; 131,8; 131,3; 130,3; 129,9 (2C); 128,1 (2C); 126,0; 125,7; 117,8; 101,6; 66,1 (C-3); 34,6 (C-11).

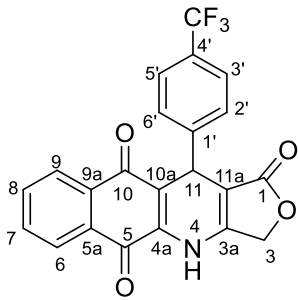
HRMS (ESI) m/z $[M-H]^-$ tính toán $C_{21}H_{11}ClNO_4^-$: 376,0377, tìm thấy: 376,0386.

Hợp chất 11-(4-trifluoromethylphenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (157e)

Chất rắn màu tím, hiệu suất 81%, nhiệt độ nóng chảy 300-301°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3268; 1759; 1716; 1665; 1596; 1499; 1397; 1327; 1302; 1197; 1160; 1119; 1026; 1006; 825.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10,71 (s, 1H, NH); 8,07 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz); 7,88 (dd, 1H, $J = 6,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz); 7,86-7,80 (m, 2H); 7,62 (d, 2H, $J =$



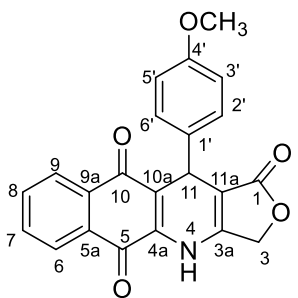
8,5 Hz); 7,58 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 5,13 (s, 1H, H-11); 4,98 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz, H-3); 4,91 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz, H-3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 182,1$; 179,4; 171,0; 156,3; 148,6; 139,9; 134,9; 133,4; 131,8; 130,3; 129,0 (2C); 127,4; 126,1 (q; $J = 248$ Hz; CF_3); 126,0; 125,8; 125,1; 125,1; 117,5; 101,4; 66,2 (C-3); 35,3 (C-11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_4^-$: 410,0640, tìm thấy: 410,0664.

Hợp chất 11-(4-methoxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (157f)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 85%, nhiệt độ nóng chảy 295-297°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3441; 2926; 1725; 1666; 1596; 1492; 1397; 1333; 1301; 1257; 1195; 1159; 1027; 926; 835.

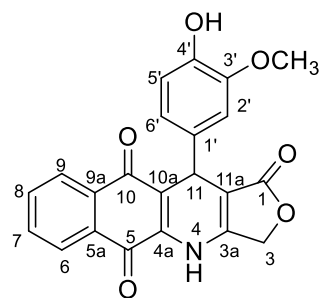
^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): $\delta = 10,61$ (s, 1H, NH); 8,05 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 7,88 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 7,85-7,80 (m, 2H); 7,21 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 6,80 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 4,97 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz, H-3); 4,95 (s, 1H, H-11); 4,88 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-3); 3,68 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 182,1$; 179,6; 171,1; 158,0; 155,7; 139,0; 136,8; 134,9; 133,3; 131,9; 130,2; 129,1 (2C); 125,9; 125,7; 118,6; 113,6 (2C); 102,1; 66,0 (C-3); 55,0 (CH_3); 34,0 (C-11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{NO}_5^-$: 372,0872, tìm thấy: 372,0956.

Hợp chất 11-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (157g)

Chất rắn màu tím, hiệu suất 79%, nhiệt độ nóng chảy 290-293°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3365; 3241; 2978; 1724; 1662; 1592; 1513; 1492; 1395; 1347; 1275; 1197; 1146; 1072; 1015; 936; 810.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): $\delta = 10,55$ (s, 1H, NH); 8,79 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,91 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,86-7,79 (m, 2H); 6,87 (s, 1H); 6,63 (s, 2H); 4,98 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-3); 4,90 (s, 1H, H-11); 4,88 (d, 1H, $J =$

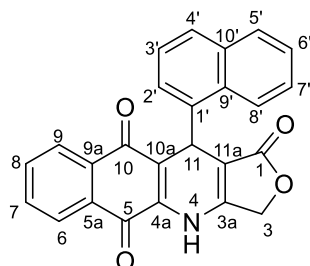
16,5 Hz, H-3); 3,72 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): $\delta = 182,2$; 179,6; 171,2; 155,6; 147,2; 145,4; 138,9; 135,7; 134,9; 133,3; 131,9; 130,2; 125,9; 125,7; 120,4; 118,6; 115,2; 112,5; 102,2; 66,0 (C-3); 55,6 (CH_3); 34,2 (C-11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{Na}^+$: 412,0797, tìm thấy: 412,0811.

Hợp chất 11-(naphthalen-1-yl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (157h)

Chất rắn màu đỏ cam, hiệu suất 79%, nhiệt độ nóng chảy 290-292°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3213; 2928; 1726; 1662; 1595; 1500; 1396; 1330; 1299; 1195; 1156; 1134; 1068; 1015; 929; 778; 723.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10,69 (s, 1H, NH); 8,70 (d, 1H); 8,08 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 7,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,80-7,73 (m, 4H); 7,64 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,55 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,42-7,36 (m, 2H); 5,85 (s, 1H, H-11);

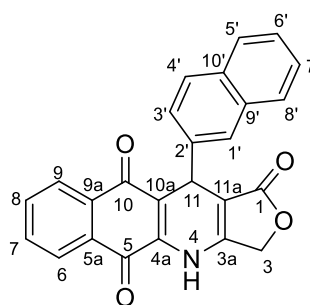
4,98 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3); 4,92 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 182,1; 179,6; 171,0; 155,4; 139,3; 134,9; 133,4; 132,8; 131,8; 130,5; 130,2; 127,9; 127,5; 127,1; 126,0; 125,9; 125,8; 125,7; 125,6; 124,5; 119,9; 103,1; 66,1; 35,2.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Na}^+$: 416,0899, tìm thấy: 416,0906.

Hợp chất 11-(naphthalen-2-yl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (157i)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 78%; nhiệt độ nóng chảy 285-286°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3349; 1751; 1663; 1600; 1490; 1394; 1337; 1302; 1191; 1159; 1132; 1006; 935; 795; 774.

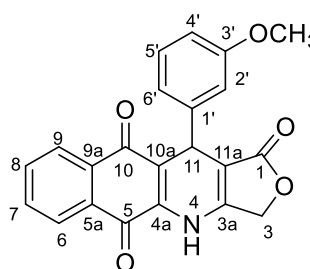
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10,68 (s, 1H, NH); 8,09-8,07 (m, 1H); 7,87-7,83 (m, 3H); 7,82-7,79 (m, 4H); 7,55 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 8,5 Hz); 7,46-7,42 (m, 2H); 5,18 (s, 1H, H-11); 5,00 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3); 4,92 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ = 182,2; 179,6; 171,1; 155,9; 142,0; 139,5; 134,9; 133,4; 132,9; 131,9; 131,85; 1303; 127,7; 127,7; 127,3; 126,8; 126,5; 126,0 (2C); 125,7; 118,2; 101,9; 66,1; 35,3.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}^+$: 416,0899, tìm thấy: 416,0925.

Hợp chất 11-(3-methoxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (157j)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 86%, nhiệt độ nóng chảy 290-293°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3326; 2924; 1729; 1660; 1591; 1491; 1396; 1333; 1256; 1191; 1012; 767; 721.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ = 10,61 (s, 1H, NH); 8,06 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, J = 7,0 Hz); 7,90 (dd, 1H, J = 1,5

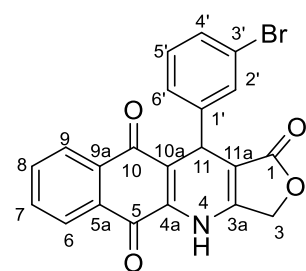
Hz, $J = 7,5$ Hz); 7,86-7,79 (m, 2H); 7,17 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,87 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 6,85 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz); 6,74 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz, $J = 8,0$ Hz); 4,98 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz, H-3); 4,98 (s, 1H, H-11); 4,88 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz, H-3); 3,70 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 182,1; 179,5; 171,1; 159,1; 155,9; 145,8; 139,4; 134,9; 133,4; 131,8; 130,2; 129,3; 126,0; 125,7; 120,3; 118,2; 114,3; 111,5; 101,9; 66,0$ (C-3); 55,9 (CH₃); 34,9 (C-11).

HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ tính toán C₂₂H₁₄NO₅⁻: 372,0872, tìm thấy: 372,0892.

Hợp chất 11-(3-bromophenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (157k)

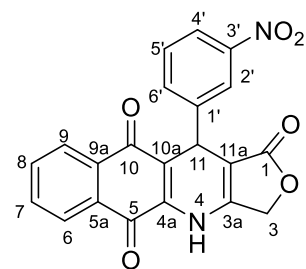
Chất rắn màu tím, hiệu suất 83%, nhiệt độ nóng chảy 328-329°C.



¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10,67$ (s, 1H, NH); 8,07 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 7,90 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,83 (quint, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,52 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz); 7,36 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,23 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 5,02 (s, 1H, H-11); 5,00 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-3); 4,90 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-3).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 182,1; 179,4; 171,0; 156,2; 146,9; 139,8; 134,9; 133,4; 131,8; 130,7; 130,4; 129,6; 127,3; 126,0; 125,7; 121,6; 117,5; 101,5; 66,1$ (C-3); 35,1 (C-11).

Hợp chất 11-(3-nitrophenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (157l)



Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 75%, nhiệt độ nóng chảy 283-285°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3441; 2924; 2854; 1742; 1663; 1632; 1596; 1525; 1494; 1473; 1396; 1348; 1243; 1194; 1133; 1009; 893.

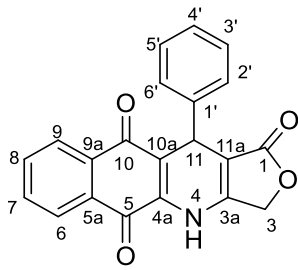
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): $\delta = 10,74$ (s, 1H, NH); 8,17 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz); 8,08 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz); 8,06-8,03 (m, 1H); 7,89-7,88 (m, 1H); 7,85-7,80 (m, 3H); 7,58 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 5,22 (s, 1H, H-11); 5,01 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-3); 4,93 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz, H-3).

HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ tính toán C₂₁H₁₁N₂O₆⁻: 387,0617, tìm thấy: 387,0624.

Hợp chất 11-phenyl-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (157m)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 84%, nhiệt độ nóng chảy 329-334°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3344; 1744; 1664; 1632; 1601; 1493; 1396; 1335; 1302; 1240; 1193; 1162; 1132; 1065; 1026; 1002; 936.



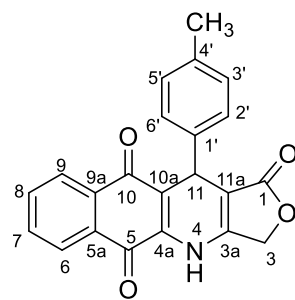
^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10,62 (s, 1H, NH); 8,06 (d, 1H, J = 7,0 Hz); 7,89 (dd, 1H, J = 7,0 Hz, J = 2,0 Hz); 7,82 (double-quint, 2H, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz); 7,33-7,31 (m, 2H); 7,26 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 7,15 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 5,01 (s, 1H, H-11); 4,98 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3); 4,89 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 182,1; 179,5; 171,1; 155,9; 144,4; 139,4; 134,9; 133,4; 131,8; 130,2; 128,2 (2C); 128,0 (2C); 126,6; 126,0; 125,7; 118,3; 102,0; 66,0; 34,9.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{NO}_4^-$: 342,0766, tìm thấy: 342,0773.

Hợp chất 11-(4-methylphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (157n)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 88%, nhiệt độ nóng chảy 320-322°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3281; 2955; 1744; 1663; 1593; 1494; 1393; 1334; 1298; 1192; 1156; 1003; 926; 821; 722.

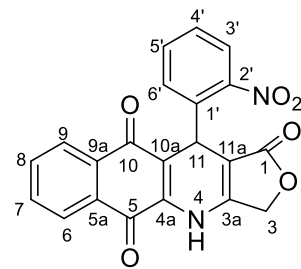
^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10,58 (s, 1H, NH); 8,05 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz); 7,88 (1H, dd, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz); 7,82 (double-quint, 2H, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz); 7,19 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 4,96 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3); 4,96 (s, 1H, H-11); 4,88 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3); 2,21 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 182,1; 179,5; 171,1; 155,8; 141,5; 139,2; 135,8; 134,9; 133,3; 131,9; 130,2; 128,8 (2C); 127,9 (2C); 125,9; 125,7; 118,5; 102,1; 66,0 (C-3); 34,5 (C-11); 20,5 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{NO}_4^-$: 356,0923, tìm thấy: 356,0927.

Hợp chất 11-(2-nitrophenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (157o)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 73%, nhiệt độ nóng chảy 289-292°C.



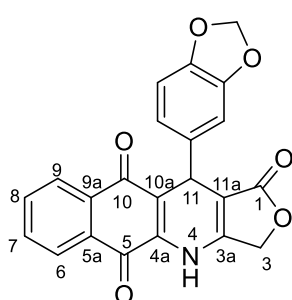
IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3358; 2925; 2854; 1729; 1667; 1623; 1588; 1526; 1461; 1413; 1349; 1277; 1196; 1110; 1022.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10,70 (s, 1H, NH); 8,06 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 7,89 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,85-7,79 (m, 3H); 7,60-7,59 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 1H); 5,99 (s, 1H, H-11); 4,98 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3); 4,93 (d, 1H, J = 17,0 Hz, H-3).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6^-$: 387,0617, tìm thấy: 387,0639.

Hợp chất 11-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (157p)

Chất rắn màu đỏ cam, hiệu suất 85%, nhiệt độ nóng chảy 295-296°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3234; 1721; 1662; 1594; 1499; 1439; 1400; 1331; 1297; 1233; 1193; 1137; 1071; 1033; 1014; 933; 786.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 10,59 (s, 1H, NH); 8,05 (d, 1H, J = 7,0 Hz); 7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,85-7,78 (m, 2H); 6,78 (s, 1H); 6,77 (s, 2H); 5,93 (d, 2H, J = 3,0 Hz, OCH₂O); 4,97 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3); 4,92 (s, 1H, H-11);

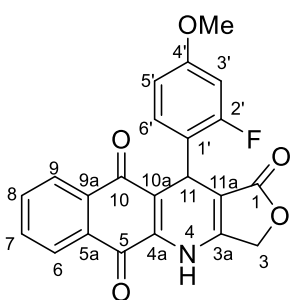
4,87 (d, 1H, J = 16,5 Hz, H-3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 182,1; 179,5; 171,1; 155,7; 147,2; 145,9; 139,2; 138,6; 134,8; 133,3; 131,9; 130,3; 125,9; 125,7; 121,3; 118,3; 108,6; 107,9; 102,0; 100,8; 66,0; 34,6.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán C₂₂H₁₃NO₆Na⁺: 410,0641, tìm thấy: 410,0638.

Hợp chất 11-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinolin-1,5,10(3H)-trione (157q)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 71%, nhiệt độ nóng chảy 260°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3356; 3168; 3068; 2960; 2837; 1741; 1671; 1657; 1623; 1589; 1495; 1396; 1336; 1299; 1238; 1196; 1151; 1100; 1028; 1008; 950; 930; 826; 790; 722.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 10,61 (1H, s, -NH); 8,05 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz, H-6); 7,87 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz, H-9); 7,85-7,78 (2H, m, H-8, H-7); 7,20 (1H, t, J = 8,4 Hz); 6,70 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 12,0 Hz);

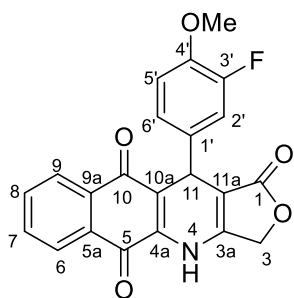
6,65 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz); 5,18 (1H, s, H-11); 4,94 (1H, d, J = 16,8 Hz, H-3a); 4,90 (1H, d, J = 16,8 Hz, H-3b); 3,70 (3H, s, OCH₃).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ = 181,9 (C-10); 179,5 (C-5); 170,8 (C-1); 159,7 (1C, d, J = 245 Hz, C-2'); 159,3 (1C, d, J = 11,25 Hz, C-4'); 155,9 (C-3a); 139,5 (C-4a); 134,9; 133,3; 131,8; 131,1 (1C, d, J = 5,0 Hz); 130,1; 125,9; 125,7; 123,8 (1C, d, J = 15,0 Hz); 117,9; 110,4; 101,2; 100,9 (1C; d; J = 26,3 Hz); 66,0 (C-3); 55,4 (OCH₃); 28,2 (C-11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ tính toán C₂₂H₁₅FNO₅⁺: 392,0929, tìm thấy: 392,0938.

Hợp chất 11-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinolin-1,5,10(3H)-trione (157r)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 74%, nhiệt độ nóng chảy 278°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3348; 3196; 3067; 2969; 2938; 2876; 2840; 1742; 1664; 1633; 1591; 1491; 1396; 1337; 1304; 1287; 1272; 1236; 1193; 1135; 1115; 1068; 1027; 1007; 954; 779; 758; 725; 679.

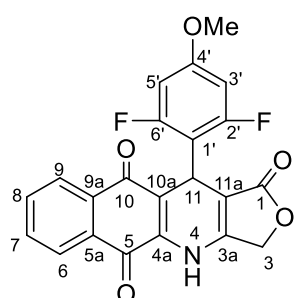
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 8,06 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,90 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,84 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,81 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,15 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 12,0 Hz); 7,09 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,4 Hz); 7,04 (1H, t, J = 8,4 Hz); 4,99 (1H, d, J = 16,2 Hz); 4,97 (1H, s); 4,90 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 16,2 Hz); 3,77 (3H, s).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ = 182,2; 179,5; 171,2; 155,9; 151,3 (1C, d, J = 244,5 Hz); 145,9 (1C, d, J = 10,5 Hz); 139,4; 137,5 (1C, d, J = 6,0 Hz); 134,9; 133,4; 131,9; 130,3; 126,0; 125,8; 124,2 (1C, d, J = 3,0 Hz); 117,9; 115,6 (1C, d, J = 18,0 Hz); 113,6; 101,7; 66,1; 56,0; 34,2.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FNO}_5^+$: 392,0929, tìm thấy: 392,0945.

Hợp chất 11-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinolin-1,5,10(3H)-trione (157s).

Chất rắn màu cam, hiệu suất 70%, nhiệt độ nóng chảy 272°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3367; 3065; 2963; 2844; 1740; 1672; 1635; 1588; 1496; 1441; 1397; 1336; 1299; 1197; 1140; 1066; 1021; 1006; 953; 930; 833; 790; 721; 580; 537.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 10,69 (1H, s); 8,05 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,89 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,84 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,81 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 6,62 (2H, d, J = 10,8 Hz); 5,33 (1H, s); 4,94 (1H, d, J = 16,2 Hz); 4,90 (1H, dd, J = 0,6 Hz, J = 16,2 Hz); 3,73 (3H, s).

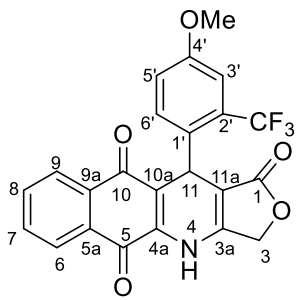
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150MHz) δ = 181,8; 179,4; 170,8; 161,0 (2C; d; J = 245 Hz); 159,6; 156,7; 139,8; 135,1; 133,4; 131,6; 129,9; 126,0; 125,7; 116,7; 111,3; 99,4; 98,1 (2C; d; J = 28,75 Hz); 66,0; 55,9; 24,4.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_5^+$: 410,0835, tìm thấy: 410,0853.

Hợp chất 11-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinolin-1,5,10(3H)-trione (157t)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 73%, nhiệt độ nóng chảy 282 °C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3067; 2953; 2841; 2263; 2131; 1749; 1669; 1591; 1497; 1396; 1299; 1241; 1196; 1155; 1115; 1026; 1004; 930; 889; 825; 721; 663; 587.



^1H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 10,63 (1H, s); 8,07 – 8,05 (1H, m); 7,86 – 7,79 (3H, m); 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,09 – 7,06 (2H, m); 5,37 (1H, s); 4,92 (1H, d, J = 16,2 Hz); 4,87 (1H, d, J = 16,2 Hz); 3,76 (3H, s).

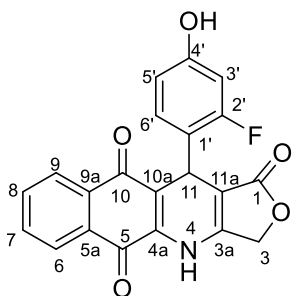
^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ = 181,8; 179,6; 170,3; 157,56; 155,6; 139,5; 136,1; 134,9; 133,3; 133,0; 131,8; 130,1; 127,5; 126,3 (1C; d; J = 248 Hz; CF_3); 125,9; 125,8;

118,8; 118,1; 111,0; 101,8; 65,7; 55,4; 31,0.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_5^+$: 442,0897, tìm thấy: 442,0886.

Hợp chất 11-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinolin-1,5,10(3H)-trione (157u)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 72%, nhiệt độ nóng chảy 220°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 33272; 3127; 3045; 2955; 2925; 1729; 1665; 1619; 1594; 1496; 1400; 1332; 1297; 1196; 1154; 1074; 1015; 1001; 964; 932; 879; 787; 718; 672; 583; 541.

^1H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 10,57 (1H, s); 9,76 (1H, s); 8,04 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,86 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,81 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,2

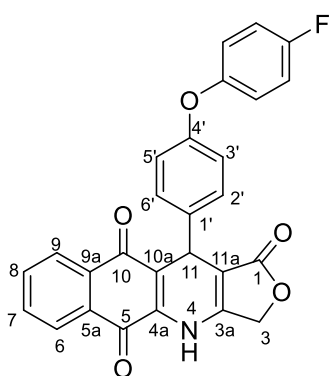
Hz); 7,78 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,06 (1H, t, J = 8,4 Hz); 6,48 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz); 6,43 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 12,0 Hz); 5,10 (1H, s); 4,92 (1H, d, J = 16,8 Hz); 4,86 (1H, d, J = 16,8 Hz).

^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ = 182,0; 179,7; 171,0; 159,8 (1C, d, J = 245 Hz); 157,7 (1C, d, J = 12,5 Hz); 155,9; 139,4; 135,0; 133,4; 131,9; 131,2 (1C, d, J = 6,25 Hz); 130,1; 126,0; 125,8; 122,4 (1C, d, J = 13,75 Hz); 118,2; 111,6; 102,1 (1C, d, J = 25 Hz); 101,4; 66,1; 28,2.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{FNO}_5^+$: 378,0773, tìm thấy: 378,0791.

Hợp chất 11-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinolin-1,5,10(3H)-trione (157v)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 69%, nhiệt độ nóng chảy 275°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3304; 3070; 3036; 2934; 1751; 1722; 1666; 1596; 1493; 1395; 1332; 1298; 1247; 1212; 1026; 1004; 927; 863; 831; 802; 757; 719; 595; 520; 496.

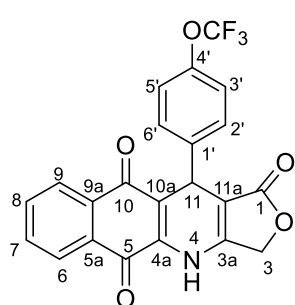
^1H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 10,62 (1H, s); 8,05 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,90 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,84 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,80 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,33 – 7,30 (2H, m); 7,20 – 7,16 (2H, m); 7,03 – 7,00 (2H, m); 6,87 – 6,84

(2H, m); 4,99 (1H, s); 4,98 (1H, d, $J = 16,8$ Hz); 4,89 (1H, dd, $J = 0,6$ Hz, $J = 16,8$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) $\delta = 182,1$; 179,5; 171,1; 158,2 (1C, d, $J = 237,5$ Hz); 155,9 (2C); 152,3 (1C, d, $J = 2,5$ Hz); 139,4; 139,3; 134,9; 133,4; 131,8; 130,2; 129,6 (2C); 126,0; 125,7; 120,8 (2C, d, $J = 8,8$ Hz); 118,3; 117,6 (2C); 116,5 (2C, d, $J = 23,8$ Hz); 102,0; 66,1; 34,2.

Hợp chất 11-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinolin-1,5,10(3*H*)-trione (157x)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 78%, nhiệt độ nóng chảy 222°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3427; 3119; 3072; 3042; 2960; 2883; 1754; 1667; 1634; 1595; 1497; 1396; 1334; 1301; 1253; 1220; 1191; 1132; 1052; 1026; 1002; 932; 822; 790; 723; 679; 628; 592; 572.

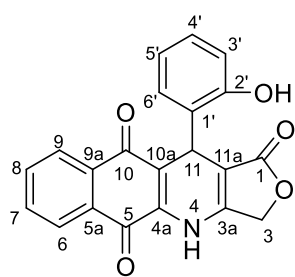
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): $\delta = 10,68$ (1H, s); 8,06 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,88 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,83 (1H, td, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,80 (1H, td, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,48 – 7,45 (2H, m); 7,25 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 5,06 (1H, s); 4,98 (1H, d, $J = 16,8$ Hz); 4,90 (1H, dd, $J = 0,6$ Hz, $J = 16,8$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) $\delta = 182,1$; 179,4; 171,1; 156,1; 147,0; 143,6; 139,7; 134,9; 133,4; 131,8; 130,3; 129,9 (2C); 126,0; 125,8; 120,0 (1C, d, $J = 255,0$ Hz, CF_3); 120,7 (2C); 117,7; 101,6; 66,2; 34,6.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_5^+$: 428,0741, tìm thấy: 428,0767.

Hợp chất 11-(2-hydroxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (157aa)

Chất rắn màu đỏ cam, hiệu suất 80%, nhiệt độ nóng chảy 311 - 312°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3117; 2920; 2850; 1723; 1661; 1584; 1508; 1401; 1354; 1337; 1305; 1275; 1250; 1203; 1166; 1134; 1072; 1017; 925; 867; 758; 719; 697.

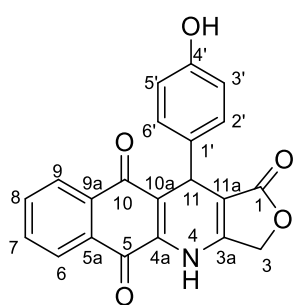
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): $\delta = 10,52$ (s, 1H, NH); 9,30 (s, 1H, OH); 8,04 (dd, 1H, $J = 0,6$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,86 (dd, 1H, $J = 0,6$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,82 (td, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,78 (td, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,14 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 6,96 (td, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 6,70 – 6,66 (m, 2H); 5,20 (s, 1H); 4,87 (t, 2H, $J = 16,8$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz): $\delta = 182,0$; 179,8; 171,2; 156,1; 155,0; 139,7; 134,9; 133,3; 131,9; 130,6; 130,5; 130,0; 127,7; 125,9; 125,7; 118,9; 118,7; 115,7; 101,4; 65,8; 30,7.

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ tính toán $C_{21}H_{13}NNaO_5^+$: 382,0686, tìm thấy: 382,0671.

Hợp chất 11-(4-Hydroxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (157ab)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 79%, nhiệt độ nóng chảy 304 - 305°C.



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.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 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,

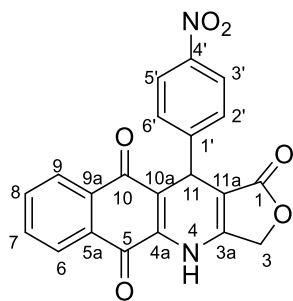
1H, J = 16,8 Hz); 5,70 (s, 1H); 5,70 (d, 1H, J = 16,8 Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz): δ = 182,2; 179,6; 171,2; 156,1; 155,6; 138,9; 135,2; 134,9; 133,3; 131,9; 130,2; 129,0; 128,0; 125,9; 125,7; 118,8; 114,9; 102,3; 66,0; 33,9; 30,7.

HRMS (ESI) m/z $[M-H]^-$ tính toán $C_{21}H_{12}NO_5^-$: 358,0720, tìm thấy: 358,0618.

Hợp chất 11-(4-nitrophenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (157ac)

Chất rắn màu cam đỏ, hiệu suất 82%, nhiệt độ nóng chảy 305 - 306°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3258; 3017; 2932; 1758; 1716; 1666; 1595; 1514; 1493; 1395; 1343; 1300; 1256; 1194; 1157; 1131; 1029; 1009; 933; 858; 834; 797; 726.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 10,74 (s, 1H, NH); 8,14 - 8,11 (m, 2H); 8,09 - 8,06 (m, 1H); 7,87 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 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

Hz, J = 16,8 Hz).

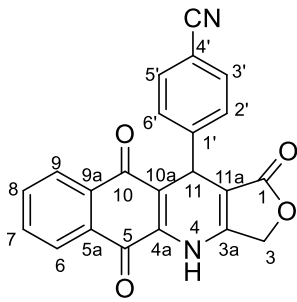
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 182,0; 179,4; 170,9; 156,4; 151,3; 146,3; 140,1; 135,0; 133,5; 131,8; 130,3; 129,5 (2C); 126,1; 125,8; 123,4 (2C); 117,2; 101,1; 66,3; 35,5.

HRMS (ESI) m/z $[M-H]^-$ tính toán $C_{21}H_{11}N_2O_6^-$: 387,0622, tìm thấy: 387,0513.

Hợp chất 4-(1,5,10-trioxo-1,3,4,5,10,11-hexahydrobenzo[g]furo[3,4-*b*]quinolin-11-yl)benzotrile (157ad)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 89%, nhiệt độ nóng chảy 306 - 307°C.

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.

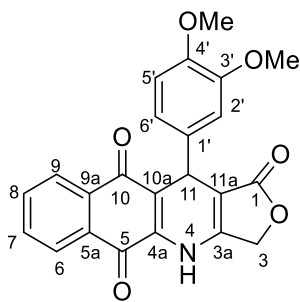


^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 10,72 (s, 1H, NH); 8,07 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 7,2 Hz); 7,88 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,82 (double-quint, 2H, J = 1,8 Hz, J = 7,2 Hz); 8,60 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,91 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,75 – 7,72 (m, 2H); 7,58 – 7,56 (m, 2H); 5,11 (s, 1H); 4,98 (d, 1H, J = 16,8 Hz); 4,91 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 16,8 Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 182,1; 179,4; 171,1; 156,4; 149,4; 140,1; 135,0; 133,5; 132,2 (2C); 131,8; 130,4; 129,3 (2C); 126,1; 125,8; 118,8; 117,3; 109,5; 101,2; 66,3; 35,6.

Hợp chất 11-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (157ae)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 85%, nhiệt độ nóng chảy 288 - 289°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3196; 3077; 2984; 2937; 2833; 1722; 1660; 1593; 1509; 1397; 1338; 1299; 1268; 1244; 1194; 1143; 1069; 1027; 1015; 939; 725; 672.

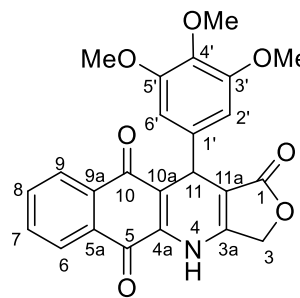
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 10,57 (s, 1H, NH); 8,04 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 7,2 Hz); 7,88 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,84 – 7,77 (m, 2H); 6,90 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 6,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,75 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 8,4 Hz); 4,98 (d, 1H, J = 16,8 Hz); 4,92 (s, 1H); 4,87 (dd, 1H, J = 0,6 Hz, J = 16,8 Hz); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,67 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz): δ = 182,1; 179,6; 171,2; 155,6; 148,4; 147,7; 139,1; 137,2; 134,9; 133,3; 131,9; 130,2; 125,9; 125,7; 120,1; 118,4; 112,1; 111,8; 102,1; 66,0; 55,5; 55,5; 34,4.

HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ tính toán C₂₃H₁₆NO₆⁻: 402,0983, tìm thấy: 402,0706.

Hợp chất 11-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (157af)

Chất rắn màu đỏ cam, hiệu suất 86%, nhiệt độ nóng chảy 310 - 311°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3230; 3065; 3019; 2949; 2845; 1736; 1666; 1639; 1593; 1495; 1469; 1425; 1396; 1343; 1329; 1300; 1237; 1195; 1158; 1123; 1066; 1032; 1008; 933; 788; 737; 686.

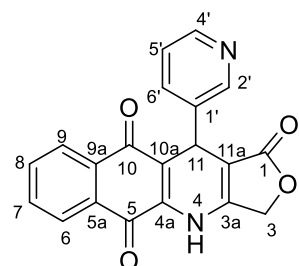
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 10,59 (s, 1H, NH); 8,06 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,92 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,84 – 7,77 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 7,2 Hz);

H_z); 7,81 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 6,56 (s, 2H); 4,99 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,95 (s, 1H); 4,89 (dd, 1H, $J = 0,6$ Hz, $J = 16,8$ Hz); 3,70 (s, 6H, 2 OCH₃); 3,59 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): $\delta = 182,3; 179,6; 171,3; 155,9; 152,7$ (2C); 140,1; 139,5; 136,4; 134,9; 133,4; 131,9; 130,4; 126,0; 125,8; 118,0; 105,6 (2C); 101,9; 66,1; 59,9; 55,9 (2C); 35,2.

Hợp chất 11-(pyridin-3-yl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (157ag)

Chất rắn màu đỏ cam, hiệu suất 81%, nhiệt độ nóng chảy 210 - 212°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3438; 2926; 1749; 1666; 1639; 1592; 1502; 1433; 1395; 1335; 1300; 1191; 1132; 1024; 1003; 928; 846; 788; 729; 640.

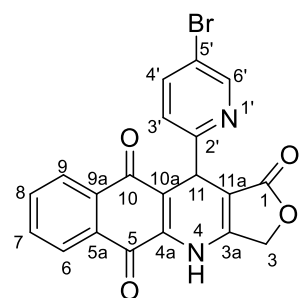
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): $\delta = 10,70$ (s, 1H, NH); 8,06 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 8,37 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 4,8$ Hz); 8,08 – 8,05 (m, 1H); 7,81 (dd, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,82 (double-quint, 2H, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,75 (dt, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,30 (ddd, 1H, $J = 0,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 5,07 (s, 1H); 5,99 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,91 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 16,8$ Hz).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): $\delta = 182,0; 179,4; 171,0; 156,4; 149,0; 147,6; 140,0; 139,7; 135,8; 134,9; 133,4; 131,8; 130,3; 126,0; 125,7; 123,6; 117,3; 101,2; 66,2; 33,1$.

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ tính toán C₂₀H₁₃N₂O₄⁺: 345,0870, tìm thấy: 345,0832.

Hợp chất 11-(5-bromopyridin-2-yl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (157ah)

Chất rắn màu đỏ cam, hiệu suất 83%, nhiệt độ nóng chảy 274 - 275°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3065; 2925; 2856; 1740; 1669; 1636; 1601; 1497; 1473; 1395; 1333; 1299; 1190; 1160; 1131; 1095; 1008; 933; 858; 801; 756; 725; 669; 620.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): $\delta = 10,66$ (s, 1H, NH); 8,52 (dd, 1H, $J = 0,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz); 8,07 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 6,6$ Hz); 7,99 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 7,87 (td, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,84 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,82 (td, 1H, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,53 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 5,21 (s, 1H); 4,95 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,91 (dd, 1H, $J = 1,2$ Hz, $J = 16,8$ Hz).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): $\delta = 182,2; 179,6; 171,2; 160,5; 156,6; 149,9; 139,8; 138,9; 135,2; 133,6; 131,7; 130,1; 126,2; 125,9; 124,9; 118,5; 118,2; 100,7; 66,3; 37,4$.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ tính toán $C_{20}H_{12}BrN_2O_4^+$: 422,9975 và 424,9955, tìm thấy: 422,9925 và 424,9915.

2.4. Tổng hợp các dẫn xuất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione

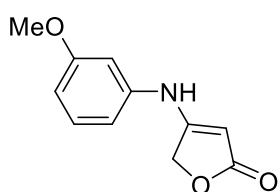
Quy trình tổng hợp chung: Quy trình tổng hợp các dẫn xuất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione được tiến hành như sau:

- Tổng hợp hợp chất 4-(arylamino)furan-2(5*H*)-one **159a-c**:

Hỗn hợp các chất phản ứng 3-methoxyaniline/3-nitroaniline/aniline (**158a-c**) (10 mmol) và tetronic acid (**156**) (5 mmol) trong dung môi EtOH được cho vào bình phản ứng glass vial G30 và được đậy nắp kín. Bình phản ứng được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng Anton Paar Monowave 400 và tiến hành phản ứng tại điều kiện nhiệt độ 90°C trong thời gian 8-60 phút. Kết thúc phản ứng, bình phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng và thêm nước cất (20 ml). Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được chiết bằng dichloromethane (3 lần, mỗi lần 20 ml). Dịch chiết dichloromethane được làm khan bằng Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi bằng cất quay chân không dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với các hệ dung môi rửa giải dichloromethane – ethyl acetate (tỉ lệ 4 : 1 về thể tích) thu được sản phẩm **159a-c** với hiệu suất 77-82%.

Hợp chất 4-((3-methoxyphenyl)amino)furan-2(5*H*)-one (**159a**)

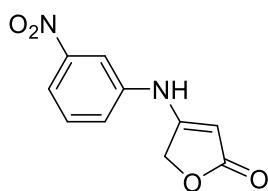
Chất rắn màu trắng, hiệu suất 82 %, nhiệt độ nóng chảy 165 - 167°C.



IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3278; 3210; 3099; 1804; 1714; 1628; 1596; 1566; 1491; 1466; 1438; 1357; 1309; 1274; 1149; 1051; 900; 770; 751.

1H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) δ = 7,81 (1H, s, NH); 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz); 6,74 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 7,8 Hz); 6,71 (1H, t, J = 2,4 Hz); 6,68 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz); 5,31 (1H, s); 4,88 (2H, s); 3,8 (3H, s).

Hợp chất 4-((3-nitrophenyl)amino)furan-2(5*H*)-one (**159b**)



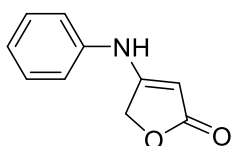
Chất rắn màu vàng, hiệu suất 77 %, nhiệt độ nóng chảy 250 - 251°C.

IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3457; 3265; 1708; 1631; 1602; 1552; 1538; 1484; 1347; 1331; 1167; 1046; 960; 904; 887; 823; 790; 738; 670.

1H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) δ = 9,56 (1H, s); 7,99 – 7,94 (2H, m); 7,59 – 7,54 (1H, m); 7,50 – 7,47 (1H, m); 5,42 (1H, s); 4,86 (2H, s).

Hợp chất 4-(phenylamino)furan-2(5*H*)-one (**159c**)

Chất rắn màu trắng, hiệu suất 80 %, nhiệt độ nóng chảy 249 - 250°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3262; 3204; 3141; 3071; 1692; 1610; 1586; 1564; 1496; 1452; 1332; 1270; 1168; 1043; 948; 910; 761.

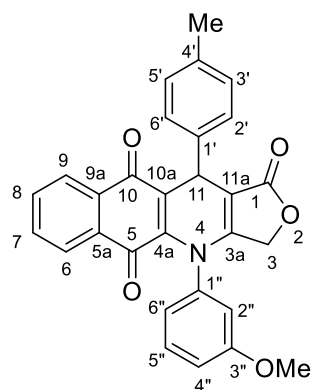
^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ = 7,39 (2H, dt, J = 1,2, 7,8 Hz); 7,17 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,15 – 7,12 (2H, m); 6,52 (1H, s); 5,32

(1H, s); 4,86 (2H, s).

- Tổng hợp hợp chất **160a-q**:

Hỗn hợp aldehyde thơm **25** (1 mmol), 4-(arylamino)furan-2(5H)-one **159** (1 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (0,2 mmol) được thêm vào bình phản ứng glass vial G30 có chứa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) (1 mmol) trong dung môi AcOH (2 ml) và được đậy nắp kín. Bình phản ứng được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng Anton Paar Monowave 400 và tiến hành phản ứng tại điều kiện nhiệt độ 120°C trong thời gian 20 – 60 phút. Kết thúc phản ứng, bình phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng và thêm nước cất (20 ml). Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được chiết bằng dichloromethane (3 lần, mỗi lần 20 ml). Dịch chiết ethyl acetate được làm khan bằng Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi bằng cất quay chân không dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với các hệ dung môi rửa giải dichloromethane – ethyl acetate (tỉ lệ 4 : 1 về thể tích) thu được sản phẩm **160a-q** với hiệu suất 69-86%.

Hợp chất 4-(3-methoxyphenyl)-11-(*p*-tolyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (160a)



Chất rắn màu cam đỏ, hiệu suất 83%, nhiệt độ nóng chảy 240-242°C kèm phân hủy.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3071; 2948; 2840; 1754; 1673; 1639; 1603; 1590; 1548; 1490; 1449; 1407; 1350; 1325; 1271; 1230; 1189; 1167; 1133; 1035; 994; 956; 916; 778; 717; 620.

Số liệu phổ NMR được trình bày ở bảng 3.10.

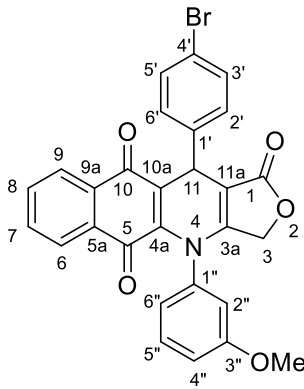
HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}^+$: 486,1312, tìm thấy: 486,1319.

Hợp chất 11-(4-bromophenyl)-4-(3-methoxyphenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (160b)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 85%, nhiệt độ nóng chảy 247-249°C kèm phân hủy.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3068; 2944; 2893; 1746; 1668; 1646; 1612; 1589; 1555; 1487; 1412; 1404; 1352; 1337; 1268; 1222; 1190; 1164; 1134; 1064; 1023; 987; 953; 844; 826; 789; 723; 703.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600MHz) δ = 7,90 – 7,87 (1H, m); 7,80 (2H, t, J = 7,8 Hz); 7,76 (1H, td, J = 1,2, 7,8 Hz); 7,51 (2H, dt, J = 1,8, 8,4 Hz); 7,43 (2H, d, J = 9,0



(Hz); 7,39 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,16 (1H, brs); 7,09 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,02 (1H, ddd, $J = 0,6$ Hz, $J = 3,0$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 5,13 (1H, s); 4,77 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 4,64 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 3,79 (3H, s, OCH_3).

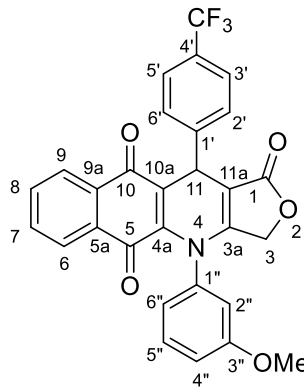
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) $\delta = 182,4$ (C10); 179,1 (C5); 170,8 (C1); 160,0; 158,2; 137,9; 141,5; 141,0; 134,4; 133,8; 131,5; 131,3 (2C); 131,0; 130,5 (2C); 130,2; 126,2; 125,4; 123,1; 120,2; 118,4; 114,1; 112,1; 102,9 (C11a); 66,2

(C3); 55,5; 34,7 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{NaO}_5^+$: 550,0261 và 552,0241, tìm thấy: 550,0330 và 552,0302.

Hợp chất 4-(3-methoxyphenyl)-11-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (160c)

Chất rắn màu cam nâu, hiệu suất 69%, nhiệt độ nóng chảy 207-209°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3062; 2948; 2893; 1746; 1669; 1639; 1611; 1591; 1557; 1490; 1411; 1325; 1288; 1269; 1222; 1192; 1160; 1128; 1110; 1065; 1022; 996; 947; 839; 770; 717; 704; 620.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) $\delta = 7,88$ (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,81 (2H, td, $J = 1,2$ Hz, $J = 6,6$ Hz); 7,77 (1H, qd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,72 (2H, d, $J = 8,4$ Hz);

7,69 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,40 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,18 (1H, s); 7,11 (1H, d, $J = 5,4$ Hz); 7,03 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 5,25 (1H, s); 4,89 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 4,65 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 3,80 (3H, s).

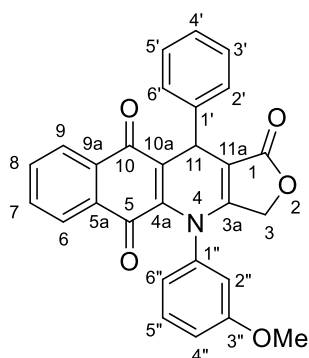
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) $\delta = 182,4$ (C10); 179,1 (C5); 170,8 (C1); 160,0; 158,5; 147,9; 141,4; 141,3; 134,4; 133,9; 131,6; 131,0; 130,2; 129,2 (2CH); 127,6 (q, $J = 31,5$ Hz, 1C); 126,3; 125,4; 125,3 (q, $J = 3,0$ Hz, 2C); 124,2 (q, $J = 270$ Hz, 1C, CF_3); 122,9; 118,4; 114,1; 112,1; 102,8 (C11a); 66,3 (C3); 55,5 (OCH_3); 35,0 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NNaO}_5^+$: 540,1030, tìm thấy: 540,1074.

Hợp chất 4-(3-methoxyphenyl)-11-phenyl-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (160d)

Chất rắn màu cam đỏ, hiệu suất 84%, nhiệt độ nóng chảy 225-227°C kèm phân hủy.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3064; 2936; 2837; 1745; 1670; 1643; 1591; 1551; 1489; 1452; 1407; 1351; 1334; 1307; 1275; 1224; 1194; 1167; 1133; 1028; 997; 951; 913; 839; 793; 765; 751; 721; 704; 677; 618.



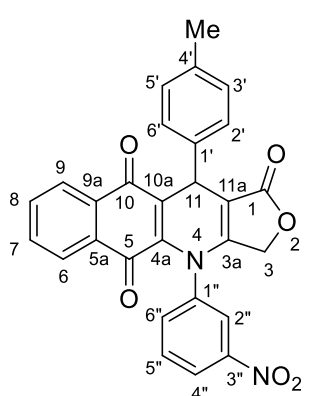
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 600MHz) δ = 7,9 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,80 (2H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,78 - 7,74 (1H, m); 7,46 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,32 (2H, t, J = 7,8 Hz); 7,21 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,16 (1H, s); 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,02 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,4 Hz); 5,13 (1H, s); 4,77 (1H, d, J = 16,2 Hz); 4,65 (1H, d, J = 16,2 Hz); 3,79 (3H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ = 182,5 (C10); 179,3 (C5); 170,9 (C1); 160,1; 158,1; 143,6; 141,6; 140,9; 134,5; 133,9; 131,5; 131,1; 130,3; 128,5 (2CH); 128,2 (2CH); 127,0; 126,3; 125,4; 123,8; 118,4; 114,1; 112,1; 103,5 (C11a); 66,2 (C3); 55,5 (OCH₃); 34,9 (C11).

HRMS (ESI) m/z [M+Na]⁺ tính toán C₂₈H₁₉NNaO₅⁺: 472,1155, tìm thấy: 472,1202.

Hợp chất 4-(3-nitrophenyl)-11-(*p*-tolyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (160e)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 80%, nhiệt độ nóng chảy 278-280°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3074; 2929; 2863; 1762; 1745; 1675; 1633; 1590; 1552; 1529; 1512; 1479; 1408; 1351; 1337; 1266; 1170; 1081; 1034; 1026; 993; 956; 778; 714; 674.

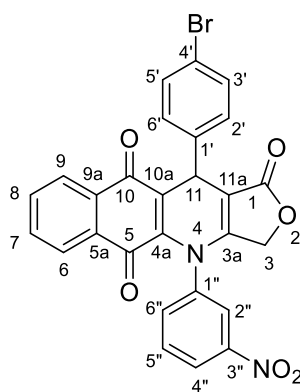
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 600MHz) δ = 8,38 (1H, dt, J = 1,2, 8,4 Hz); 8,16 (1H, t, J = 1,8 Hz); 8,01 (1H, dd, J = 0,6 Hz, J = 7,8 Hz); 7,82 (1H, dd, J = 0,6 Hz, J = 7,8 Hz); 7,76 (1H, t, J = 8,4 Hz); 7,71 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,67 - 7,63 (2H, m); 7,34 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,16 (2H, d, J = 7,8 Hz); 5,37 (1H, s); 4,55 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 16,2 Hz); 4,44 (1H, d, J = 16,2 Hz); 2,30 (3H, s, CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 150 MHz) δ = 182,5 (C10); 179,8 (C5); 170,3 (C1); 155,7; 149,2; 141,8; 139,7; 139,6; 137,5; 134,7; 133,7; 132,3; 131,6; 131,1; 131,0; 129,7 (2C); 127,9 (2C); 126,6; 126,5 (2C); 123,8; 121,6; 106,5 (C11a); 65,7 (C3); 34,8 (C11); 21,1 (CH₃).

Hợp chất 11-(4-bromophenyl)-4-(3-nitrophenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (160f)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 83%, nhiệt độ nóng chảy 262-264°C kèm phân hủy.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3075; 2929; 2857; 1761; 1751; 1674; 1590; 1554; 1529; 483; 1410; 1351; 1265; 1191; 1171; 993; 783; 722.



^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ = 8,59 (1H, s); 8,33 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 7,8 Hz); 8,06 (1H, d, J = 6,6 Hz); 7,89 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 7,8 Hz); 7,84 - 7,75 (4H, m); 7,76 (1H, t, J = 8,4 Hz); 7,51 (4H, s); 5,15 (1H, s); 4,77 (1H, dd, J = 16,2 Hz); 4,65 (1H, d, J = 16,2 Hz).

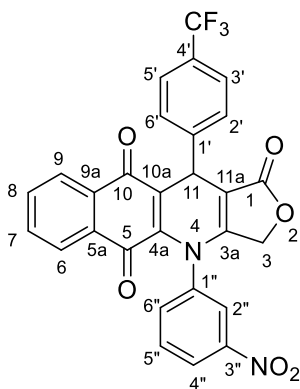
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ = 182,5 (C10); 179,2 (C5); 170,7 (C1); 157,7; 148,4; 142,8; 141,3; 140,6; 134,5; 133,9; 133,6; 131,4; 131,2 (2C); 130,9; 130,7 (3C); 126,3; 125,4; 123,2; 123,0; 122,4; 120,2 (CH); 103,1 (C11a); 66,1

(C3); 34,7 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{NaO}_6^+$: 565,0006 và 566,9986, tìm thấy: 565,0019 và 567,0007.

Hợp chất 4-(3-nitrophenyl)-11-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinolone-1,5,10(3H)-trione (160g)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 80%, nhiệt độ nóng chảy 281-283°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3086; 2941; 2869; 1754; 1673; 1648; 1593; 1560; 1532; 1408; 1352; 1325; 1264; 1171; 1113; 1065; 998; 790; 721; 702; 607.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ = 8,60 (1H, brs); 8,30 (1H, dd, J = 0,6 Hz, J = 8,4 Hz); 8,07 (2H, d, J = 6,6 Hz); 7,89 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,82 (2H, t, J = 7,8 Hz); 7,80 - 7,76 (4H, m); 7,69 (2H, d, J = 8,4 Hz); 5,27 (1H, s); 4,78 (1H, d, J = 16,2 Hz); 4,65 (1H, d, J = 16,2 Hz).

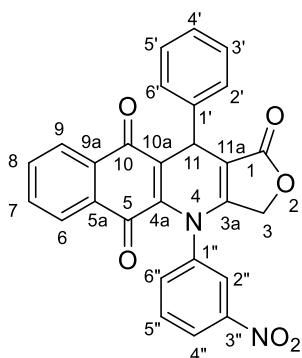
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ = 182,5 (C10); 179,2 (C5); 170,7 (C1); 158,0 (C3a); 148,4 (C4a); 124,8 (C3-PhNO₂); 141,2 (C1-PhCF₃); 140,9 (C1-PhNO₂); 134,5(CH); 133,9; 133,6; 131,4; 130,9; 130,7 (CH); 129,3 (2CH); 127,6 (q, J = 31,5 Hz, 1C); 126,3 (CH); 125,4 (CH); 125,2 (q, J = 3,0 Hz, 2C); 123,3 (CH); 124,3 (q, J = 270 Hz, 1C, CF₃); 122,7; 122,4; 102,9 (C11a); 66,2 (C3); 35,3 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{28}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_6^+$: 555,0775, tìm thấy: 555,0822.

Hợp chất 4-(3-nitrophenyl)-11-phenyl-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (160h)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 86%, nhiệt độ nóng chảy 277-279°C kèm phân hủy.

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3068; 2929; 2857; 1745; 1671; 1645; 1592; 1560; 1530; 1451; 1406; 1351; 1334; 1282; 1261; 1192; 1168; 1125; 1037; 999; 954; 753; 720; 704.

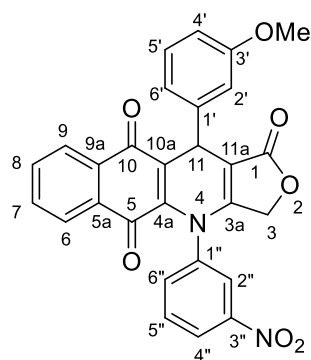


^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ = 8,58 (1H, s); 8,33 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz); 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,83 – 7,75 (4H, m); 7,52 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,33 (2H, t, J = 7,8 Hz); 7,22 (1H, t, J = 7,8 Hz); 5,15 (1H, s); 4,78 (1H, d, J = 16,2 Hz); 4,66 (1H, d, J = 16,2 Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ = 182,5 (C10); 179,3 (C5); 170,8 (C1); 157,6; 148,4; 143,5; 141,4; 140,4; 134,5; 133,8; 133,6; 131,4; 131,0; 130,7; 128,4 (2CH); 128,4 (2CH); 126,9; 126,2; 125,4; 123,7; 123,2; 122,3; 103,6 (C11a); 66,0 (C3); 35,0 (C11).

Hợp chất 11-(3-methoxyphenyl)-4-(3-nitrophenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (160i)

Chất rắn màu cam đỏ, hiệu suất 78%, nhiệt độ nóng chảy 231-233°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3093; 2929; 2833; 1749; 1672; 1636; 1588; 1548; 1522; 1486; 1434; 1406; 1351; 1313; 1265; 1181; 1149; 1050; 1031; 1002; 774; 752; 698.

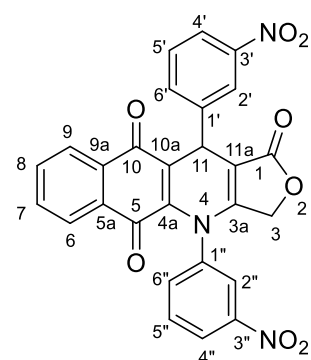
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ = 8,56 (1H, s); 8,32 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz); 8,05 (1H, d, J = 7,2 Hz); 7,91 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 7,2 Hz); 7,83 – 7,75 (4H, m); 7,24 (1H, d, J = 7,2 Hz); 7,03 (1H, s); 6,80 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz); 5,12 (1H, s); 4,80 (1H, d, J = 16,2 Hz); 4,66 (1H,

d, J = 16,2 Hz); 3,75 (3H, s).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ = 182,5 (C10); 179,3 (C5); 170,8 (C1); 159,3; 157,6; 148,4; 144,9; 141,4; 140,5; 134,5; 133,8; 133,5; 131,5; 131,0; 130,7; 129,4; 126,3; 125,4; 123,6; 123,1; 122,2; 120,7; 114,5; 112,0; 103,7 (C11a); 66,1 (C3); 55,0 (OCH₃); 34,9 (C11).

Hợp chất 4,11-bis(3-nitrophenyl)-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (160j)

Chất rắn màu cam nâu, hiệu suất 81%, nhiệt độ nóng chảy 229-231°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3086; 2929; 2863; 1746; 1673; 1648; 1592; 1563; 1528; 1479; 1406; 1349; 1282; 1263; 1175; 1037; 999; 808; 791; 720; 699.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ = 8,63 (1H, brs); 8,36 (1H, s); 8,34 (1H, ddd, J = 0,6 Hz, J = 1,2 Hz, J = 8,4 Hz); 8,10 – 8,07 (2H, m); 8,05 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,89 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,84 – 7,75 (4H, m); 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz); 5,35 (1H, s); 4,80 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 16,2 Hz);

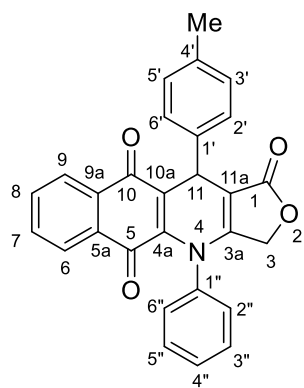
4,67 (1H, d, $J = 16,2$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) $\delta = 182,5$ (C10); 179,2 (C5); 170,7 (C1); 158,2 (C3a); 148,4 (C4a); 147,8 (C3-NPhNO $_2$); 145,4 (C1-PhNO $_2$); 141,2 (C1-NPhNO $_2$); 141,1 (C3-PhNO $_2$); 135,3; 134,5; 133,9 (C8); 133,6; 131,5 (C9a); 130,9 (C5a); 130,7; 129,9; 126,3; 125,4; 123,3; 123,0 (2C); 122,5; 122,1; 102,8 (C11a); 66,3 (C3); 35,3 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán C $_{27}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_8^+$: 532,0752, tìm thấy: 532,0808.

Hợp chất 4-phenyl-11-(*p*-tolyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (160k)

Chất rắn màu cam nâu, hiệu suất 79%, nhiệt độ nóng chảy 198-200°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3062; 2923; 2863; 1751; 1660; 1627; 1594; 1512; 1489; 1452; 1403; 1349; 1279; 1240; 1213; 1155; 1086; 1024; 1004; 820; 767; 723; 698.

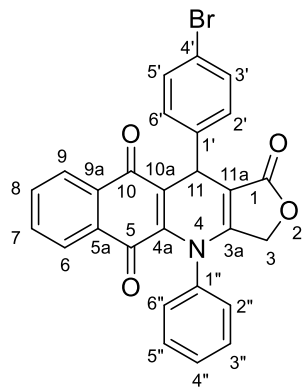
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) $\delta = 7,87$ (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,61 (2H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,51 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,44 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,41 (1H, td, $J = 0,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 7,34-7,29 (3H, m); 7,10 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,02 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 4,98 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 4,91 (1H, s);

4,79 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 16,2$ Hz); 2,23 (3H, s, CH $_3$).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) $\delta = 178,6$ (C10); 178,6 (C5); 170,7 (C1); 158,3; 147,9; 141,1; 140,0; 135,9; 133,2; 131,2; 131,0; 130,2 (2C); 129,8; 128,8 (2C); 128,7; 128,5; 128,2; 127,9 (2C); 126,5 (2C); 119,8; 106,1 (C11a); 67,0 (C3); 34,2 (C11); 20,5 (CH $_3$).

Hợp chất 11-(4-bromophenyl)-4-phenyl-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10 (3*H*)-trione (160l)

Chất rắn màu cam đỏ, hiệu suất 81%, nhiệt độ nóng chảy 231-233°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3062; 2922; 2851; 1754; 1685; 1639; 1590; 1523; 1485; 1449; 1396; 1356; 1300; 1280; 1261; 1193; 1083; 1071; 1026; 1009; 903; 842; 767; 727; 702.

^1H NMR (CDCl $_3$, 600MHz) $\delta = 8,03$ (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,54-7,51 (2H, m); 7,50-7,47 (1H, m); 7,41 (2H, dt, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 7,36 (1H, td, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 7,31 (2H, dt, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 7,28 (2H, d, $J = 18,6$ Hz); 7,21 (1H, dt, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 7,02 (1H, dd, $J =$

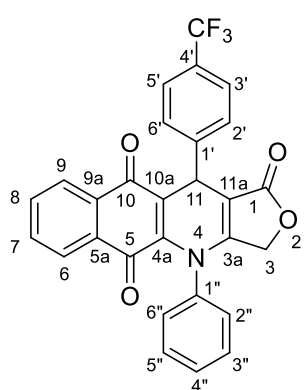
0,6 Hz, $J = 7,8$ Hz); 5,18 (1H, d, $J = 1,2$ Hz); 4,73 (1H, d, $J = 16,2$ Hz); 4,56 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 16,2$ Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 179,0 (C10); 178,8 (C5); 170,3 (C1); 157,3; 148,0; 141,2; 141,0; 133,7; 131,8 (2C); 131,1; 130,9 (2C); 130,8; 130,3; 129,9; 129,9 (2C); 129,5; 128,3; 126,1 (2C); 121,5; 120,4; 107,8 (C11a); 66,9 (C3); 34,5 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_4^+$: 520,0155 và 522,0135; tìm thấy: 520,0183 và 522,0150

Hợp chất 4-phenyl-11-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (140m)

Chất rắn màu cam đỏ, hiệu suất 80%, nhiệt độ nóng chảy 198-200°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3062; 2935; 2863; 1757; 1683; 1645; 1591; 1536; 1489; 1398; 1355; 1324; 1282; 1192; 1165; 1121; 1066; 1018; 901; 841; 768; 732; 696.

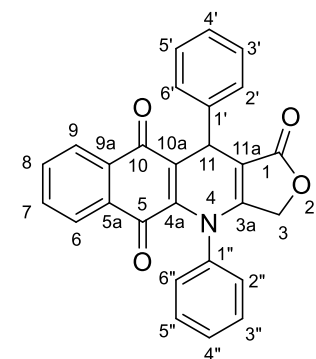
^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ = 8,03 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,58-7,49 (7H, m); 7,37 (1H, td, J = 0,6 Hz, J = 7,8 Hz); 7,31 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,23 (1H, td, J = 1,8 Hz, J = 8,4 Hz); 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz); 5,29 (1H, s); 4,74 (1H, d, J = 16,2 Hz); 4,58 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 16,2 Hz).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 178,94 (C10); 178,70 (C5); 170,24 (C1); 157,52; 148,27; 145,66; 141,16; 133,69; 131,14; 130,95 (2C); 130,68; 130,36; 130,00; 129,65 (q, J = 31,5 Hz, 1C); 129,54; 128,56 (2C); 128,36; 126,11 (2C); 125,70 (q, J = 4,5 Hz, 2C); 124,30 (q, J = 270 Hz, 1C, CF_3); 120,06; 107,59 (C11a); 67,00 (C3); 34,92 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tính toán $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}_4^+$: 510,0924, tìm thấy: 510,0935.

Hợp chất 4,11-diphenyl-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (160n)

Chất rắn màu cam đỏ, hiệu suất 82%, nhiệt độ nóng chảy 214-216°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3060; 2923; 2875; 1755; 1682; 1644; 1591; 1579; 1522; 1488; 1453; 1398; 1358; 1297; 1280; 1258; 1192; 1086; 1026; 1004; 903; 768; 735; 718; 700.

^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ = 8,02 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,52 (2H, t, J = 7,2 Hz); 7,49-7,46 (1H, m); 7,43 (2H, d, J = 7,2 Hz); 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz); 7,28 (2H, t, J = 7,8 Hz); 7,23-7,18 (2H, m); 7,02 (1H, d, J = 7,8 Hz); 5,23 (1H, s); 4,72 (1H, d, J = 15,6 Hz);

4,59 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 15,6 Hz).

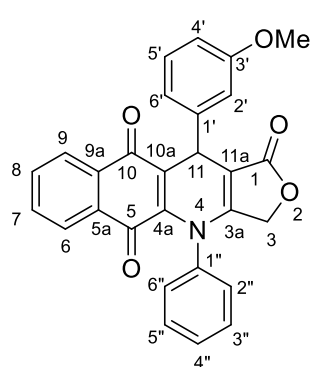
^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ = 179,1 (C10); 178,9 (C5); 170,4 (C1); 157,2; 147,7; 141,9; 141,4; 133,6; 131,2; 131,0; 130,8 (2C); 130,1; 129,9; 129,3; 128,7

(2C); 128,3; 128,1 (2C); 127,4; 126,1 (2C); 121,1; 108,4 (C11a); 66,9 (C3); 34,8 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[M+Na]^+$ tính toán $C_{27}H_{17}F_3NNaO_4^+$: 442,1050, tìm thấy: 442,1060.

Hợp chất 11-(3-methoxyphenyl)-4-phenyl-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10 (3H)-trione (160o)

Chất rắn màu cam đỏ, hiệu suất 79%, nhiệt độ nóng chảy 185-187°C kèm phân hủy.



IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3068; 2927; 2869; 1758; 1681; 1639; 1591; 1540; 1487; 1451; 1433; 1395; 1356; 1294; 1276; 1257; 1190; 1084; 1024; 902; 767; 732; 699.

1H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) δ = 8,03 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,52 (2H, t, J = 7,8 Hz); 7,49-7,46 (1H, m); 7,34 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,30 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,28 (2H, m); 7,03-7,00 (3H, m); 6,75 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 8,4 Hz); 5,21 (1H, d, J = 1,2 Hz); 4,73 (1H, d, J = 16,2

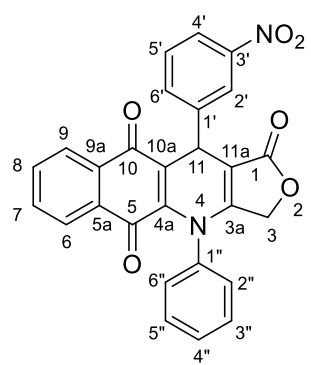
Hz); 4,57 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 16,2 Hz); 3,79 (3H, s).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 179,1 (C10); 178,9 (C5); 170,5 (C1); 159,8; 157,1; 147,7; 143,5; 141,4; 133,6; 131,1; 131,0; 130,8 (2C); 130,1; 129,9; 129,6; 129,3; 128,3; 126,2 (2C); 120,9; 120,4; 114,4 112,7; 108,3 (C11a); 66,9 (C3); 55,3 (OCH_3); 34,7 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ tính toán $C_{28}H_{20}NO_5^+$: 450,1336, tìm thấy: 450,1342.

Hợp chất 11-(3-nitrophenyl)-4-phenyl-4,11-dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline-1,5,10(3H)-trione (160p)

Chất rắn màu cam, hiệu suất 82%, nhiệt độ nóng chảy 240-242°C kèm phân hủy.



IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3056; 2953; 2923; 2851; 1750; 1681; 1589; 1557; 1527; 1485; 1401; 1348; 1278; 1258; 1197; 1085; 1032; 769; 733; 720; 698.

1H NMR ($DMSO-d_6$, 600MHz) δ = 8,27 (1H, t, J = 1,8 Hz); 8,07 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,92 (1H, dt, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,89 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz); 7,66 (2H, d, J = 7,2 Hz); 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,53 (2H, t, J = 7,2 Hz); 7,46 (1H, t, J = 7,2 Hz); 7,43 (1H, td, J = 1,2 Hz, J =

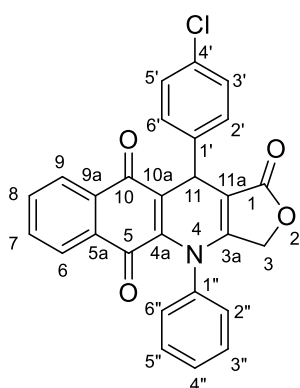
7,2 Hz); 7,33 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,07 (1H, d, J = 7,2 Hz); 5,14 (1H, s); 4,99 (1H, d, J = 16,8 Hz); 4,89 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 16,2 Hz).

^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 150 MHz) δ = 178,4(C10); 178,2 (C5); 170,6 (C1); 159,2; 148,5; 147,8; 144,6; 141,2; 135,0; 133,1; 131,6; 130,8; 130,3 (2C); 130,0; 129,7; 128,8; 128,5; 128,4; 126,4 (2C); 122,9; 121,9; 119,1; 105,3 (C11a); 67,3 (C3); 35,0 (C11).

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ tính toán $C_{27}H_{17}N_2O_6^+$: 465,1082, tìm thấy: 465,1087.

Hợp chất 11-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (160q)

Chất rắn màu cam nâu, hiệu suất 81%, nhiệt độ nóng chảy 165-167°C kèm phân hủy.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3062; 2941; 2881; 1754; 1671; 1636; 1591; 1489; 1400; 1355; 1282; 1242; 1195; 1137; 1089; 1014; 968; 913; 824; 763; 723; 698.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ = 7,87 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,62 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,51 (2H, t, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz); 7,42 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,35 (2H, dd, J = 1,8 Hz, J = 8,4 Hz); 7,31 (1H, td, J = 1,2 Hz, J = 7,8 Hz); 7,02 (1H, d, J = 7,8 Hz);

4,97 (1H, d, J = 16,2 Hz); 4,80 (1H, dd, J = 1,2 Hz, J = 16,2 Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ = 178,5 (C10); 178,5 (C5); 170,7 (C1); 158,6; 148,2; 141,8; 141,1; 133,2; 131,5; 131,3; 130,9; 130,3 (2C); 130,1 (2C); 129,9; 128,8; 128,5; 128,3; 128,2 (2C); 126,5 (2C); 119,1; 105,5 (C11a); 67,1 (C3); 34,3 (C11).

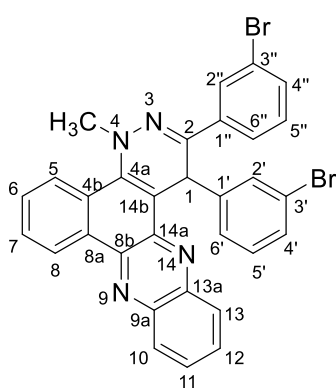
HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ tính toán $C_{27}H_{17}ClNO_4^+$: 454,0841, tìm thấy: 454,0855.

2.5. Tổng hợp các dẫn xuất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine

Quy trình tổng hợp chung: Hỗn hợp các chất phản ứng 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) (1 mmol), aldehyde thơm **25** (1 mmol), methylhydrazine (**150**) (1,2 mmol) trong dung môi toluen (10 ml) được cho vào bình phản ứng glass vial G30 và được đậy nắp kín. Bình phản ứng được đặt trong thiết bị phản ứng vi sóng Anton Paar Monowave 400 và tiến hành phản ứng tại điều kiện nhiệt độ 110°C trong thời gian 30 – 40 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đưa về nhiệt độ phòng và thêm *o*-phenylenediamine (**133**) (2 mmol), rồi tiếp tục phản ứng với sự hỗ trợ của vi sóng ở nhiệt độ 110°C và duy trì trong 2 – 3 giờ. Kết thúc phản ứng, bình phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng và thêm nước cất (20 ml). Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được chiết bằng ethyl acetate (3 lần, mỗi lần 20 ml). Dịch chiết ethyl acetate được làm khan bằng Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi bằng cất quay chân không dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với các hệ dung môi rửa giải *n*-hexane/EtOAc (tỉ lệ 4:1 - 5:1 về thể tích) thu được sản phẩm **161a-i** với hiệu suất 41-63%.

Hợp chất 1,2-bis(3-bromophenyl)-4-methyl-1,4-dihydrobenzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine (161a)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 63%, nhiệt độ nóng chảy 260-263°C.

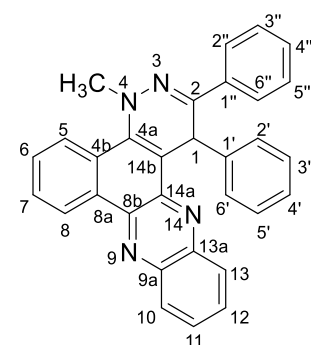


IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2924; 2853; 1733; 1526; 1496; 1471; 1423; 1384; 1330; 1261; 1173; 1028; 994; 962; 763; 708; 681.

Số liệu phổ NMR được trình bày ở bảng 3.12.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_4^+$: 607,0133 và 609,0113, tìm thấy: 607,0105 và 609,0104.

Hợp chất 4-methyl-1,2-diphenyl-1,4-dihydrobenzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine (161b)



Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 52%, nhiệt độ nóng chảy 251-254°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3058; 2924; 2854; 1719; 1584; 1558; 1526; 1494; 1449; 1423; 1348; 1266; 1185; 1141; 1078; 1027; 962; 878; 761; 696; 646.

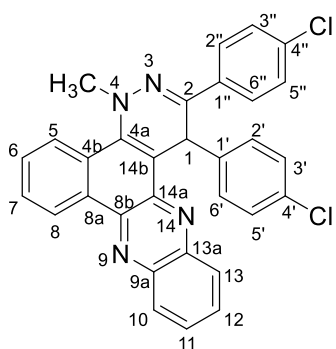
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 9,45 (1H, dd, J = 2,0 Hz, J = 7,5 Hz); 8,34-8,30 (2H, m); 8,26 (1H, dd, J = 1,0 Hz, J = 8,5 Hz); 8,04 (2H, dd, J = 1,5 Hz, J = 8,5 Hz); 7,82 (1H, t, J = 8,0 Hz); 7,78-7,73 (3H, m); 7,60 (2H, d, J = 7,5 Hz); 7,43-7,36 (3H, m); 7,17 (2H, t, J = 7,5 Hz); 7,07 (1H, t, J = 7,5 Hz); 6,87 (1H, s, H-1); 4,15 (3H, s, H-15).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 142,8; 142,4; 142,3; 141,4; 140,4; 138,2; 136,1; 131,7; 129,7; 129,6; 129,3; 129,1; 128,9; 128,6 (2C); 128,5 (2C); 128,4; 128,0 (2C); 127,6; 127,4; 126,9 (2C); 126,7; 126,4; 124,9; 113,3; 45,3; 37,3.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_4^+$: 451,1923, tìm thấy: 451,1924.

Hợp chất 1,2-bis(4-chlorophenyl)-4-methyl-1,4-dihydrobenzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine (161c)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 55%, nhiệt độ nóng chảy 286-288°C.



IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2958; 2925; 1732; 1621; 1579; 1525; 1488; 1408; 1348; 1329; 1263; 1180; 1089; 1043; 1013; 962; 851; 820. 760.

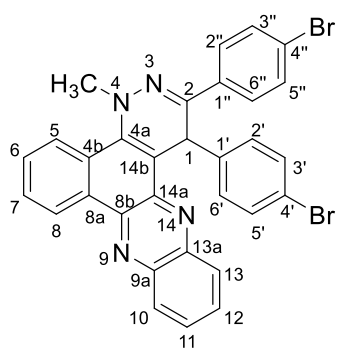
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 9,47-9,45 (1H, m); 8,33-8,31 (1H, m); 8,28 (2H, d, J = 9,5 Hz); 7,95 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,84 (1H, d, J = 8,5 Hz); 7,79-7,75 (3H, m); 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz); 7,14 (2H, dd, J = 2,0 Hz, J = 6,5 Hz); 6,77 (1H, s); 4,14 (3H, s).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 145,8; 142,7; 142,1; 141,3; 140,6; 140,5; 138,1; 135,4; 134,3; 132,7; 131,7; 129,9; 129,6; 129,4$ (2C); $129,2; 128,8$ (2C); $128,7$ (2C); $128,6; 128,0$ (2C); $127,7; 127,2; 126,5; 124,9; 112,6; 45,6; 36,6$.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4^+$: 519,1143, tìm thấy: 519,1151.

Hợp chất 1,2-bis(4-bromophenyl)-4-methyl-1,4-dihydrobenzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine (161d)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 60%, nhiệt độ nóng chảy 264-266°C.



IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3055; 2924; 1714; 1582; 1526; 1493; 1417; 1332; 1264; 1179; 1072; 1044; 1007; 960; 904; 833; 761; 732; 634.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 9,45$ (1H, d, $J = 9,0$ Hz); $8,32-8,30$ (3H, m); $7,88$ (2H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz); $7,83$ (1H, t, $J = 8,0$ Hz); $7,79-7,76$ (3H, m); $7,54$ (2H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 6,5$ Hz); $7,45$ (2H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 6,5$ Hz); $7,29$ (2H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz);

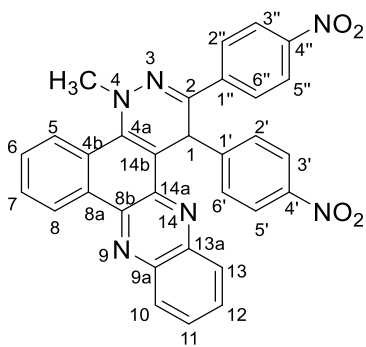
$6,75$ (1H, s, H-1); $4,14$ (3H, s, H-15).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 145,7; 142,7; 142,0; 141,3; 141,1; 140,5; 138,1; 134,7; 131,74$ (2C); $131,72; 131,7$ (2C); $129,9; 129,8$ (2C); $129,6; 129,2; 128,7; 128,6; 128,2$ (2C); $127,7; 127,1; 126,5; 124,9; 123,8; 120,8; 112,5; 45,6; 36,6$.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán $\text{C}_{31}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_4^-$: 604,9976 và 606,9956, tìm thấy: 604,9982 và 606,9971.

Hợp chất 4-methyl-1,2-bis(4-nitrophenyl)-1,4-dihydrobenzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine (161e)

Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 48%, nhiệt độ nóng chảy 247-250°C.

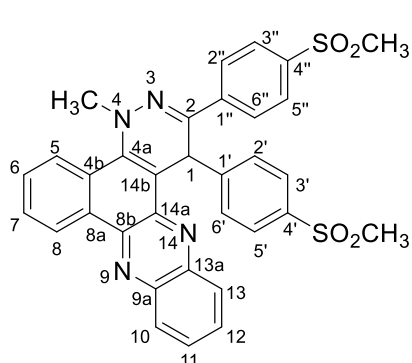


IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2922; 2852; 1732; 1589; 1518; 1462; 1419; 1381; 1342; 1262; 1024; 853; 750.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 9,50-9,49$ (1H, m); $8,38-8,36$ (1H, m); $8,33$ (1H, d, $J = 8,4$ Hz); $8,31$ (1H, d, $J = 8,4$ Hz); $8,28$ (2H, d, $J = 9,0$ Hz); $8,18$ (2H, d, $J = 9,0$ Hz); $8,06$ (2H, d, $J = 9,0$ Hz); $7,89$ (1H, td, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,8$ Hz); $7,77$ (2H, d, $J = 9,0$ Hz); $6,99$ (1H, s, H-1); $4,26$ (3H, s, H-15).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 148,8; 148,1; 142,6; 141,5; 141,3; 140,8; 131,9; 130,3; 129,7; 129,3; 129,1; 128,9$ (2C); $128,7; 128,1; 127,1$ (2C); $126,7; 126,6; 126,5; 124,9; 124,1$ (2C); $123,9$ (2C); $111,8; 46,3; 36,9$.

Hợp chất 4-methyl-1,2-bis(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1,4-dihydrobenzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine (161f)



Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 41%, nhiệt độ nóng chảy 230-232°C.

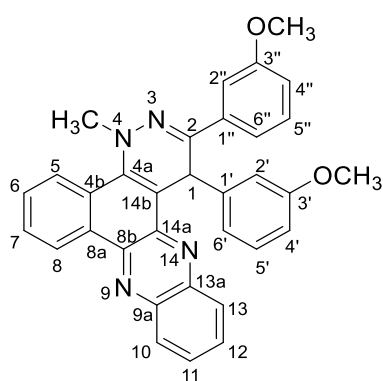
IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2923; 1731; 1576; 1525; 1495; 1446; 1410; 1302; 1148; 1088; 1046; 1024; 956; 847; 771; 696.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): 9,49-9,48 (1H, m); 8,37-8,36 (1H, m); 8,33 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,30 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,21 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,04 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,99 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,88 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,83-7,79 (4H, m); 7,76 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,96 (1H, s, H-1); 4,23 (3H, s, H-15); 3,07 (3H, s, SO_2CH_3); 2,90 (3H, s, SO_3CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 147,8$; 143,2; 142,6; 141,6; 141,3; 140,7; 140,68; 140,65; 139,2; 138,0; 131,9; 130,4; 130,2; 129,7; 129,3; 129,1; 129,03; 129,0 (2C); 128,7; 128,1; 127,9 (2C); 127,7 (2C); 127,2 (2C); 126,6; 126,55; 125,0; 123,1; 111,8; 46,2; 44,6; 44,4; 37,0.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán: $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_4^-$: 605,1317, tìm thấy: 605,1310.

Hợp chất 1,2-bis(3-methoxyphenyl)-4-methyl-1,4-dihydrobenzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine (161g)



Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 57%, nhiệt độ nóng chảy 182-185°C.

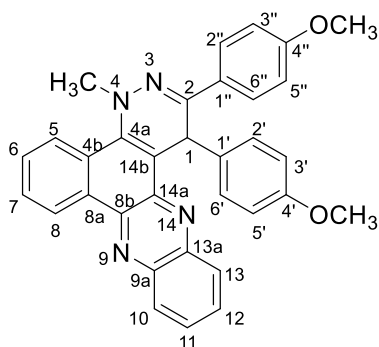
IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2931; 1721; 1598; 1525; 1489; 1453; 1427; 1384; 1337; 1289; 1258; 1165; 1140; 1043; 875; 761; 735; 693.

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 9,45$ (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 8,33-8,30 (2H, m); 8,27 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 8,4$ Hz); 7,78-7,73 (3H, m); 7,62-7,61 (2H, m); 7,32 (1H, t, $J = 8,4$ Hz); 7,27 (1H, t, $J = 1,8$ Hz); 7,16 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,08 (1H, t, $J = 6,5$ Hz); 6,94 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 7,8$ Hz); 6,81 (1H, s, H-1); 6,62 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 4,16 (3H, s, H-15); 3,86 (3H, s, OCH_3); 3,67 (3H, s, OCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 159,7$; 159,6; 147,6; 143,8; 142,8; 142,4; 141,4; 140,4; 138,1; 137,5; 131,7; 129,7; 129,6; 129,5; 129,4; 129,1; 128,8; 128,4; 127,5; 127,4; 126,4; 124,9; 120,3; 119,6; 115,3; 114,0; 113,3; 112,2; 112,0; 55,4; 55,0; 45,3; 37,5.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán: $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$: 511,2134, tìm thấy: 511,2140.

Hợp chất 1,2-bis(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1,4-dihydrobenzo[*a*]pyridazino [3,4-*c*]phenazine (161h)



Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 50%, nhiệt độ nóng chảy 245-248°C.

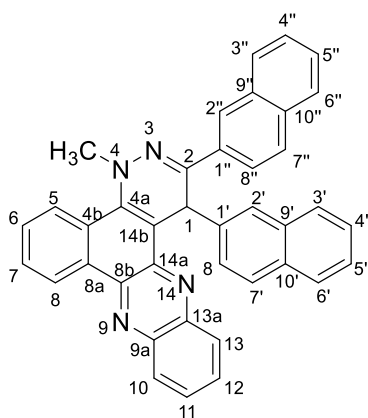
IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2957; 2925; 2856; 1728; 1606; 1579; 1509; 1462; 1423; 1383; 1253; 1175; 1115; 1028; 960; 834; 801; 759; 677.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 9,45-9,43$ (1H, m); 8,32-8,29 (2H, m); 8,26 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,99 (2H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,81 (1H, t, $J = 8,5$ Hz); 7,76-7,73 (3H, m); 7,52 (2H, d, $J = 9,0$ Hz); 6,93 (2H, d, $J = 9,0$ Hz); 6,76 (1H, s, H-1); 6,71 (2H, d, $J = 9,0$ Hz); 4,12 (3H, s, H-15); 3,83 (3H, s, OCH_3); 3,65 (3H, s, OCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 148,1$; 142,8; 142,5; 141,4; 140,3; 138,2; 134,6; 131,6; 130,9; 129,6; 129,5; 129,1 (2C); 128,8 (2C); 128,75; 128,4 (2C); 128,2; 127,7; 127,3; 126,4; 124,9; 113,9 (2C); 113,86 (2C); 113,4; 55,4; 55,1; 45,3; 37,4.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán: $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$: 509,1978, tìm thấy: 509,1965.

Hợp chất 4-methyl-1,2-di(naphthalen-2-yl)-1,4-dihydrobenzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine (161i)



Chất rắn màu đỏ, hiệu suất 45%, nhiệt độ nóng chảy 170-173°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3053; 2923; 1711; 1591; 1523; 1495; 1470; 1409; 1350; 1323; 1262; 1196; 1122; 1086; 1026; 950; 857; 814; 746.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 9,46$ (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 7,5$ Hz); 8,49 (1H, s); 8,41 (1H, dd, $J = 1,0$ Hz, $J = 8,5$ Hz); 8,34 (1H, dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 7,0$ Hz); 8,30 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 9,0$ Hz); 8,27 (1H, dd, $J = 1,0$ Hz, $J = 8,5$ Hz); 8,00 (1H, s); 7,92-7,87 (2H, m); 7,85-7,79 (3H, m); 7,78-7,74 (3H, m); 7,68 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,65 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 7,48-7,45 (2H, m); 7,32 (2H, quint-double, $J = 6,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz); 7,18 (1H, s, H-1); 4,24 (3H, s, H-15).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 147,5$; 142,9; 142,5; 141,4; 140,5; 139,7; 138,3; 133,8; 133,5; 133,5; 133,2; 132,4; 131,7; 129,8; 129,6; 129,1; 128,9; 128,8; 128,4; 128,3; 128,1; 127,8; 127,6; 127,5; 127,48; 127,4; 126,7; 126,65; 126,5; 126,47; 126,3; 125,9; 125,6; 124,9; 124,3; 113,2; 45,5; 37,4; 30,9.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ tính toán: $\text{C}_{39}\text{H}_{25}\text{N}_4$: 549,2079; tìm thấy: 549,2153.

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

Hoạt tính sinh học của các hợp chất được nghiên cứu bằng các phương pháp đánh giá hoạt tính hiện đại tại phòng Hóa sinh ứng dụng, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, mô phỏng docking phân tử được thực hiện tại trường Đại học Dược Hà Nội.

2.6.1. Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư

❖ Nguyên lí

Hoạt tính gây độc tế bào được đánh giá bằng trên phương pháp MTT được mô tả lần đầu tiên bởi tác giả Tim Mosmann vào năm 1983 [102]. Đây là phương pháp đánh giá khả năng sống sót của tế bào qua khả năng khử MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide – màu vàng) thành một phức hợp formazan (màu tím) bởi hoạt động của enzym dehydrogenase trong ty thể. Sản phẩm formazan được hòa tan bằng DMSO và đo mật độ quang (OD) ở bước sóng 540 nm [103]. Giá trị thể hiện hoạt tính là IC₅₀ (The half-maximal inhibitory concentration – nồng độ chất thử ức chế 50% sự phát triển của tế bào).

❖ Chuẩn bị thí nghiệm

Các dòng tế bào có nguồn gốc từ Bảo tàng giống chuẩn Hoa kỳ (ATCC) bao gồm: tế bào ung thư biểu mô KB (CCL - 17TM), ung thư gan HepG2 (HB - 8065TM), ung thư phổi SK-Lu-1 (HTB - 57TM) hoặc A549 (CCL - 185TM), ung thư vú MCF-7 (HTB - 22TM) và tế bào lành Hek-293 (ATCC[®] CRL - 1573TM).

Các dòng tế bào được lưu giữ trong nitơ lỏng, hoạt hóa và duy trì trong các môi trường dinh dưỡng như DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) hoặc MEME (Minimum essential medium with Eagle's salt) có bổ sung 7 - 10% FBS (Fetal bovine serum) và một số thành phần thiết yếu khác. Tế bào được nuôi trong các điều kiện tiêu chuẩn (5% CO₂, độ ẩm 98%, nhiệt độ 37°C, vô trùng tuyệt đối). Tế bào phát triển ở pha log sẽ được sử dụng để thử độc tính.

Mẫu thử được hòa tan bằng dung môi DMSO với nồng độ ban đầu là 20 mg/ml. Tiến hành pha loãng 2 bước trên đĩa 96 giếng thành 5 dãy nồng độ từ cao xuống thấp lần lượt là 2564, 640, 160, 40 và 10 µg/ml. Nồng độ chất thử trong đĩa thử nghiệm tương ứng là 128, 32, 8, 2 và 0.5 µg/ml. Chất tham chiếu Ellipticine pha trong DMSO với nồng độ 0.01 mM [104].

❖ Tiến hành thí nghiệm

- Trypsin hóa tế bào thí nghiệm để làm rời tế bào và đếm trong buồng đếm tế bào. Tiếp đó, pha tế bào bằng môi trường sạch và điều chỉnh mật độ cho phù hợp với thí nghiệm (khoảng 1-3x10⁴ tế bào/ml tùy theo từng dòng tế bào).

- Lấy vào mỗi giếng 10 μ l chất thử đã chuẩn bị ở trên và 190 μ l dung dịch tế bào. Đối chứng dương của thí nghiệm là môi trường có chứa tế bào, đối chứng âm chỉ có môi trường nuôi cấy.

- Đĩa thí nghiệm được ủ ở điều kiện tiêu chuẩn.

- Sau 72 giờ mỗi giếng thí nghiệm được tiếp tục ủ với 10 μ l MTT (5 mg/ml) trong 4h. Sau khi loại bỏ môi trường, tinh thể formaran được hòa tan bằng 100 μ l DMSO 100%.

- Kết quả thí nghiệm được xác định bằng giá trị OD đo ở bước sóng 540 nm trên máy quang phổ Biotek. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

❖ Xử lý kết quả thực nghiệm

Giá trị IC₅₀ được xác định thông qua giá trị % ức chế tế bào phát triển và phần mềm máy tính Rawdata.

$$\% \text{ ỨC CHẾ TẾ BÀO} = (\text{OD}_{\text{chứng (+)}} - \text{OD}_{\text{mẫu thử}}) / (\text{OD}_{\text{chứng (+)}} - \text{OD}_{\text{chứng (-)}}) \times 100\%$$

$$\text{IC}_{50} = \text{High}_{\text{Conc}} - \frac{(\text{High}_{\text{Inh}\%} - 50) \times (\text{High}_{\text{Conc}} - \text{Low}_{\text{Conc}})}{\text{High}_{\text{Inh}\%} - \text{Low}_{\text{Inh}\%}}$$

(Trong đó, High_{Conc}/Low_{Conc}: chất thử ở nồng độ cao/chất thử thấp ở nồng độ thấp;

High_{Inh}%/Low_{Inh}%: % ức chế ở nồng độ cao/% ức chế ở nồng độ thấp).

2.6.2. Đánh giá hoạt tính kích hoạt caspase-3/7

Apo-ONE® Homogenous Caspase-3/7 Kit (Promega, Hoa Kỳ) đã được sử dụng để đánh giá khả năng kích hoạt enzym caspase-3/7 trong tế bào ung thư phổi SK-LU-1 ở người của các hợp chất **157j, k**.

50 μ L tế bào SK-LU-1 được cho vào đĩa 96 giếng với nồng độ tế bào là 2×10^5 tế bào/giếng, sau đó bổ sung 50 μ L hợp chất **157j, k** ở các nồng độ khác nhau vào các giếng. Ellipticine (1,3 μ M) và vincristine (4 μ M) được sử dụng làm chất đối chứng dương, mẫu trắng được bổ sung thêm dung môi. Các hỗn hợp được ủ trong môi trường có 5% CO₂ ở 37°C trong 5 giờ. Tiếp theo, dùng pipet hút 100 μ l thuốc thử Apo-ONE® Caspase-3/7 vào từng giếng, sử dụng máy lắc đĩa để trộn nhẹ các thành phần trong giếng với tốc độ 350 vòng/phút trong 30 giây, sau đó giữ đĩa ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 đến 18 giờ. Sử dụng đầu đọc vi bản Tecan GENios Pro để đo cường độ huỳnh quang (RFU) ở dải bước sóng kích thích (485 ± 20 nm) và bước sóng phát xạ (530 ± 25 nm).

Khả năng kích hoạt enzyme caspase 3 và 7 của mẫu được đánh giá thông qua công thức:

$$\text{Hoạt tính caspase (RFU)} = \text{Giá trị RFU của mẫu thử} - \text{Giá trị RFU của mẫu trắng}$$

2.6.3. Nhuộm nhân tế bào bằng Hoechst 33342

Thuốc nhuộm Hoechst 33342 mua từ Sigma được hòa tan trong DMSO ở nồng độ 10 mg/ml và được bảo quản ở -20°C trong nơi tối.

190 ml tế bào ung thư phổi ở người SK-Lu-1 ở phổi người được nuôi cấy trong đĩa 96 giếng ở 37°C trong 24 giờ và sau đó được ủ với các hợp chất **157j, k** ở các nồng độ khác nhau. Ellipticine 1,3 (μM) và Vincristine (0,4 μM và 4,0 μM) được sử dụng làm đối chứng; DMSO 0,5% được sử dụng làm đối chứng âm. Sau 24 giờ ủ, các tế bào được cố định bằng formaldehyde 4%. Sau 30 phút, các tế bào được rửa lại bằng PBS và nhuộm bằng Hoechst 33342 (0,5 $\mu\text{g/ml}$) trong 10 phút. Các tế bào được quan sát bằng kính hiển vi huỳnh quang ở bước sóng 350 nm và 461 nm. Các tế bào chết theo chương trình (apoptosis cell) được định nghĩa là các tế bào có nhân sáng hơn (brighter nuclei) hoặc nhân bị phân mảnh.

2.6.4. Phân tích apoptosis bằng Annexin V-PI

Kit Annexin V và PI/dead cell apoptosis[®] từ Invitrogen đã được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng của các hợp chất **157j, k** đối với tỷ lệ tế bào chết theo chương trình trong các tế bào ung thư ở người SK-Lu-1.

Tế bào ung thư phổi SK-Lu-1 được nuôi cấy trong bình 25 cm² (Corning, Hoa Kỳ) với mật độ 3×10^5 tế bào được ủ với các mẫu thử ở các nồng độ khác nhau, DMSO 0,5%, ellipticine 1,3 μM , vincristine 0,4 μM và 4 μM trong 24 giờ sau đó được chuyển vào các ống falcon. Sau khi ly tâm, tế bào được rửa bằng PBS lạnh. Tế bào đã rửa sạch được ly tâm lại, loại bỏ phần nổi phía trên, tạo huyền phù lại trong 100 μl dung dịch 1X annexin-binding buffer, rồi thêm 5 μl dung dịch FITC annexin V và 1 μl propidium iodide (PI) 100 $\mu\text{g/ml}$. Việc ủ các tế bào được thực hiện trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, thêm 400 μl dung dịch 1X annexin-binding buffer. Các tế bào nhuộm màu được phân tích bằng hệ thống tế bào dòng chảy Novocyte.

2.6.5. Phân tích chu kỳ tế bào

Tế bào ung thư phổi SK-Lu-1 được nuôi cấy trong bình 25 cm² (Corning, Hoa Kỳ) với mật độ 3×10^5 tế bào, được ủ với các mẫu thử nghiệm ở 0,08 μM , 0,16 μM và 0,32 μM , DMSO 0,05% (đối chứng âm) và Ellipticine 1,3 μM , Vincristine 0,4 μM và 4 μM (đối chứng dương) trong 24 giờ. Sau đó, rửa các tế bào thu được bằng dung dịch đệm phosphate (PBS) 2 lần, rồi cố định bằng ethanol 70% lạnh ở -20°C trong 2 giờ, ly tâm với tốc độ thấp 2000 vòng/phút trong 5 phút. Các tế bào đã xử lý được rửa sạch, sau đó pha loãng với 0,45 ml PBS, ủ với RNase A (1 mg/ml) ở 37°C trong 15 phút, nhuộm với 25 μl propidium iodide (PI) (1 mg/ml) trong 30 phút và pha loãng với 500 μl PBS. Dòng tế bào học Novocyte (ACEA Biosciatics, San Diego, CA, Hoa Kỳ) với dữ liệu được phân tích và báo cáo bởi phần mềm NovoExpress của ACEA's đã được sử dụng để phân tích cho quá trình chết theo chương trình của các mẫu.

2.6.6. Nghiên cứu docking phân tử

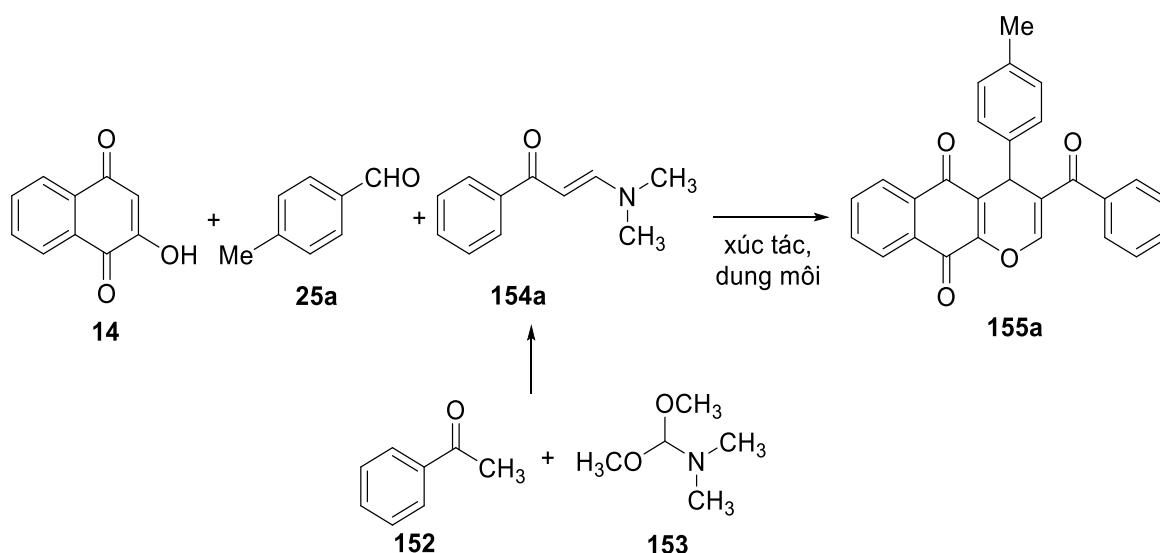
Phương pháp docking đã được thực hiện để đánh giá cơ chế ức chế sự trùng hợp tubulin của các hợp chất **157j, k**. Các cấu trúc tinh thể của phức hợp tubulin-colchicine (ID PDB: 4O2B) [105, 106] đã được truy xuất từ Ngân hàng Dữ liệu Protein (<https://www.rcsb.org/>). Các cấu trúc phối tử được xây dựng theo hình dạng 3D bằng MOE 2015.10. Tất cả các quy trình docking được thực hiện theo cùng một quy trình đã báo cáo trước đó [107, 108]. Đối với các mô phỏng docking tubulin, các dị vòng $\alpha1/\beta1$ được giữ lại và tạo proton bằng MOE. Túi liên kết được tập trung vào vị trí liên kết colchicine nằm ở dimer-tubulin. Phần giao diện được xác định theo giả thuyết ba vùng của Massaroti [109]. Colchicine đã được sử dụng làm chất đối chứng cho các thử nghiệm docking này. Lập thể của các mô hình docking được hiển thị trực quan bằng cách sử dụng phần mềm BIOVIA Discovery Studio Visualizer (DSV) 2020.

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

Từ kết quả nghiên cứu tổng quan đã cho thấy, các hợp chất pyranonaphthoquinone được tìm thấy nhiều trong tự nhiên với nhiều hoạt tính sinh học lý thú như chống ung thư, kháng khuẩn, kháng nấm, chống sốt rét, ... Do đó, việc tổng hợp các hợp chất pyranonaphthoquinone rất cần thiết và cuốn hút chúng tôi nghiên cứu tổng hợp lớp chất này. Chúng tôi đã tiến hành tổng hợp các hợp chất dị vòng pyranonaphthoquinone có khung 4*H*-benzo[*g*]chromene thông qua các phản ứng domino ba thành phần từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, aldehyde thơm và arylenaminone nhằm tìm ra các hợp chất hữu cơ có cấu trúc mới và có hoạt tính sinh học.

Để xác định điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp hợp chất **155a**, chúng tôi đã thực hiện phản ứng của 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), 4-methylbenzaldehyde (**25a**) và enaminone **154a** (được hình thành do sự ngưng tụ của acetophenone (**152**) với *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal DMF-DMA (**153**) trong toluene ở trạng thái hồi lưu trong 1 giờ) trong lò phản ứng vi sóng với các dung môi khác nhau (CH₃CN, *t*-BuOH, EtOH, dioxane, toluene, AcOH) ở nhiệt độ 80 đến 120°C khi có hoặc không có chất xúc tác. Kết quả chi tiết được trình bày ở bảng 3.1.



Sơ đồ 3.1. Tổng hợp hợp chất **155a**

Kết quả thực nghiệm cho thấy phản ứng không diễn ra nếu không có chất xúc tác. Phản ứng giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), 4-methylbenzaldehyde (**25a**) và enaminone **154a** trong ethanol ở nhiệt độ hồi lưu sử dụng 20 mol% DMAP hoặc Et₃N làm xúc tác dẫn đến sự hình thành hợp chất 3,3'-(4-methylphenyl)*bis*(2-hydroxynaphthalene-1,4-dione) thay vì hợp chất mong muốn **155a**. Khi thay thế

DMAP bằng acetic acid băng, chúng tôi thu được hợp chất mong muốn 3-benzoyl-4-(*p*-tolyl)-4*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione **155a** với hiệu suất phân lập đạt từ 25 đến 41%.

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của điều kiện phản ứng đến hiệu suất tổng hợp hợp chất **155a**

STT	Dung môi	Xúc tác	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%) ^{a, b}
1	EtOH	-	Hồi lưu	0
2	EtOH	DMAP (20 mol%)	Hồi lưu	0
3	EtOH	Et ₃ N (20 mol%)	Hồi lưu	0
4	EtOH	AcOH (20 mol%)	Hồi lưu	dạng vết
5	<i>t</i> -BuOH	AcOH (20 mol%)	Hồi lưu	25
6	CH ₃ CN	AcOH (20 mol%)	Hồi lưu	31
7	Dioxane	AcOH (20 mol%)	Hồi lưu	38
8	Toluene	AcOH (20 mol%)	Hồi lưu	41
9	AcOH	-	100	59
10	AcOH	-	110	84
11	AcOH	-	120	67
12	AcOH	-	110	38 ^b

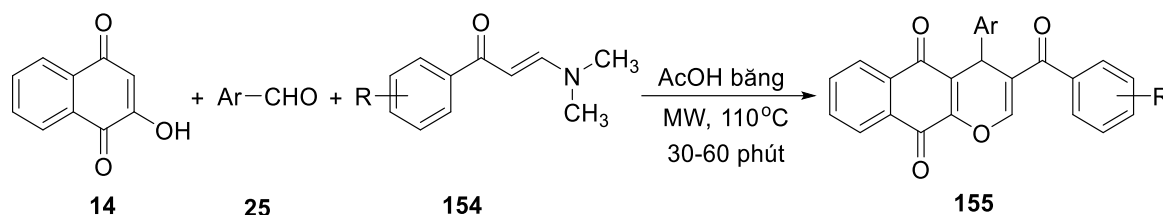
^a Điều kiện phản ứng: **14** (0,5 mmol), **25a** (0,5 mmol), **154a** (0,5 mmol), dung môi (10 ml), MW, 40 phút.

^b Đun hồi lưu 1 h.

Chúng tôi tiến hành phản ứng sử dụng xúc tác acetic acid băng trong các dung môi khác nhau (EtOH, *t*-BuOH, CH₃CN, dioxane, toluene, acetic acid băng). Kết quả cho thấy, việc dùng acetic acid băng làm dung môi cho hiệu suất phản ứng cao hơn so với các dung môi hữu cơ khác. Do đó, chúng tôi tiếp tục tiến hành các phản ứng với dung môi acetic acid băng ở các nhiệt độ khác nhau. Kết quả cho thấy hiệu suất phản ứng tăng đáng kể khi nhiệt độ phản ứng trên 100°C và đạt cao nhất (84%) ở 110°C. Việc tăng thêm nhiệt độ phản ứng dẫn đến hiệu suất tổng hợp hợp chất **155a** giảm (67%) có thể do tạo thành hỗn hợp nhiều sản phẩm. Chúng tôi cũng đã tiến hành phản ứng trong các điều kiện gia nhiệt thông thường (không có vi sóng) và thu được hợp chất **155a** với hiệu suất 38%. Từ các kết quả trên, chúng tôi lựa chọn điều kiện phản ứng tối ưu cho phản ứng tổng hợp hợp chất **155** là tiến hành phản ứng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 110°C với dung môi acetic acid băng.

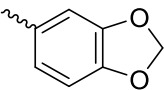
Sử dụng các điều kiện tối ưu trên, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp được 23 dẫn xuất 3-benzoyl-4*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione **155a-w** với các nhóm thế aryl khác nhau (Sơ đồ 3.2, Bảng 3.2). Hiệu suất phản ứng tổng hợp các hợp chất đạt từ 60 đến 88%. Cấu trúc của các hợp chất tổng hợp **155a-w** được chứng minh bằng

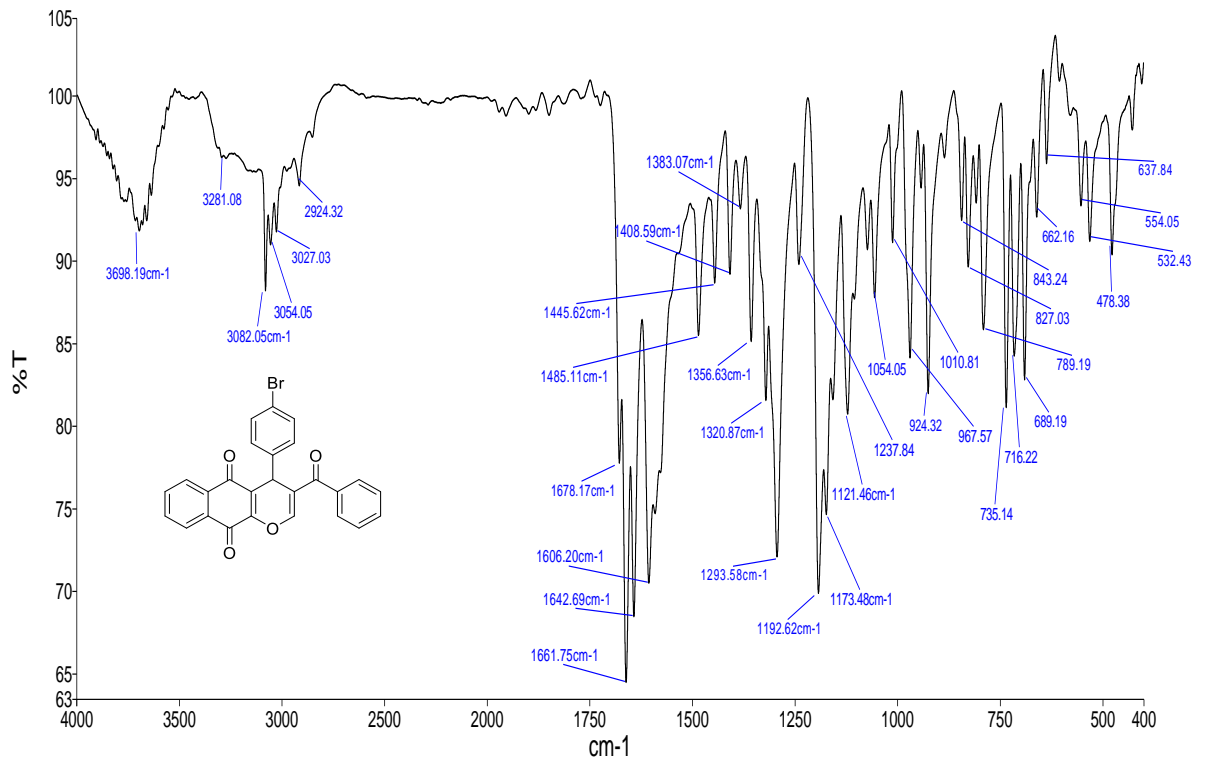
các phương pháp phổ hiện đại IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HMBC, HSQC và HRMS. Nhìn chung, hiệu suất của các phản ứng tổng hợp không phụ thuộc nhiều vào bản chất của các nhóm thế hút hoặc đẩy điện tử của các aldehyde thơm.



Sơ đồ 3.2. Tổng hợp các hợp chất 155

Bảng 3.2. Các hợp chất 155a-w

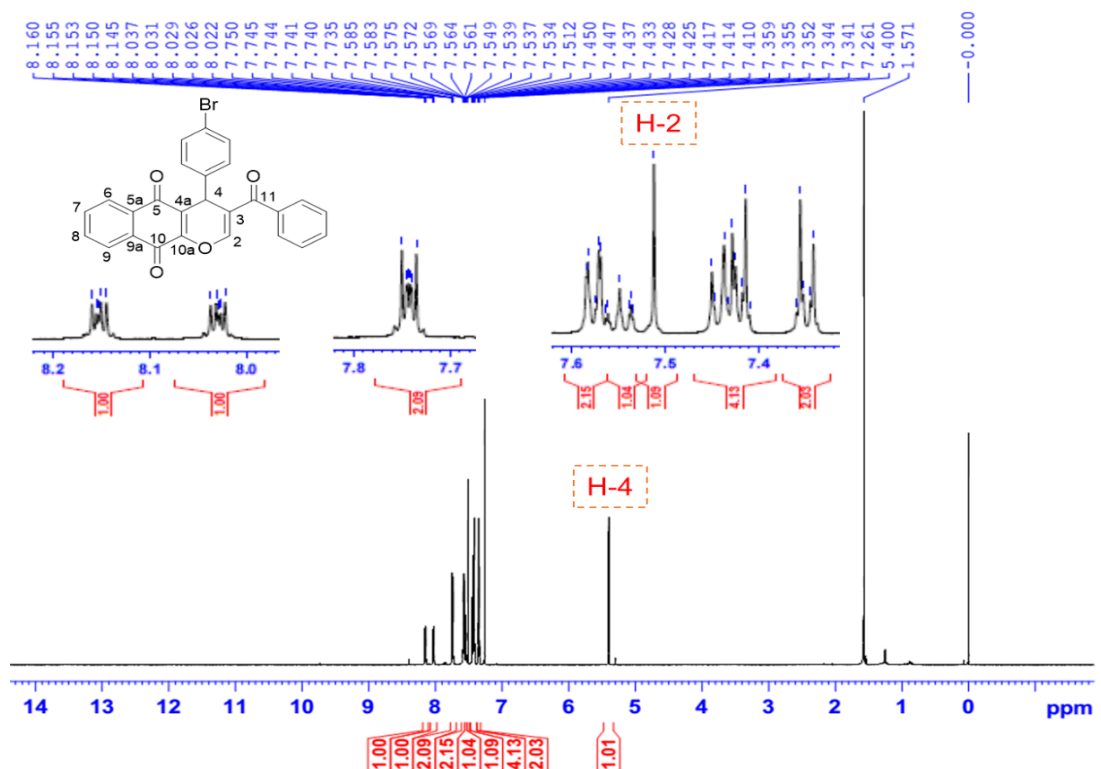
STT	Hợp chất	Ar	R	Hiệu suất (%)
1	155a	4-MeC ₆ H ₄	H	84%
2	155b	4-BrC ₆ H ₄	H	88%
3	155c	2-FC ₆ H ₄	H	72%
4	155d	4-OMeC ₆ H ₄	H	63%
5	155e	4-CF ₃ C ₆ H ₄	H	68%
6	155f	3-OMe-4-OHC ₆ H ₃	H	66%
7	155g	C ₆ H ₅	4-Me	61%
8	155h	4-MeC ₆ H ₄	4-Me	82%
9	155i	3-OMeC ₆ H ₄	4-Me	69%
10	155j	4-ClC ₆ H ₄	4-Me	75%
11	155k	4-BrC ₆ H ₄	4-Me	78%
12	155l	C ₆ H ₅	4-F	60%
13	155m	4-MeC ₆ H ₄	4-F	83%
14	155n		4-F	73%
15	155o	2-naphthyl	4-F	65%
16	155p	3-BrC ₆ H ₄	4-F	75%
17	155q	4-BrC ₆ H ₄	4-F	78%
18	155r	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-F	68%
19	155s	C ₆ H ₅	3-OH	63%
20	155t	4-MeC ₆ H ₄	3-OH	77%
21	155u	2-FC ₆ H ₄	3-OH	60%
22	155v	4-BrC ₆ H ₄	3-OH	65%
23	155w	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-OH	64%



Hình 3.1. Phổ IR của hợp chất **155b**

Trên phổ IR của hợp chất **155b** (hình 3.1) xuất hiện tín hiệu hấp thụ mạnh tại 1662 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm carbonyl C=O. Ngoài ra trên phổ IR còn xuất hiện các dao động của liên kết C=C vòng thơm tại 1606 và 1485 cm^{-1} , dao động biến dạng của liên kết C-Br hấp thụ tại 554 cm^{-1} .

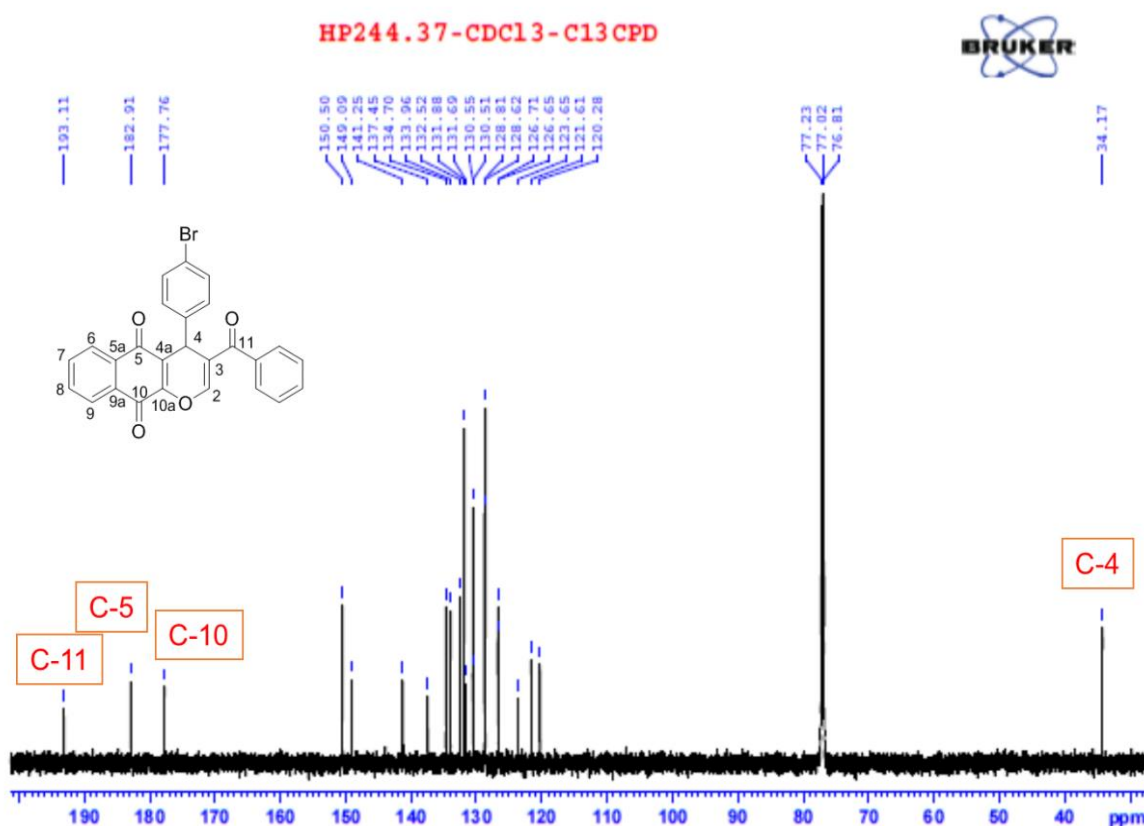
HP244.37-CDC13-1H



Hình 3.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất **155b**

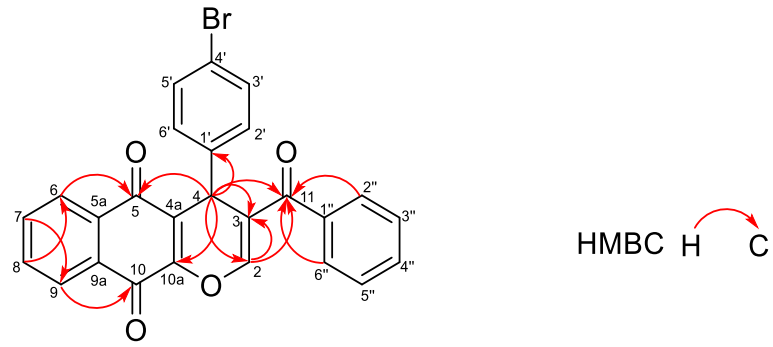
Trên phổ ^1H NMR của hợp chất **155b** (hình 3.2) xuất hiện tín hiệu singlet tại 5,40 ppm (1H, s, H-4) của proton H-4 và tín hiệu singlet tại 7.51 ppm (1H, s, H-2) của proton H-2 vòng chromene. Các cặp tín hiệu ở vị trí $\delta_{\text{H}} = 8,16 - 8,15$ ppm (1H, m, H-9), 8,04 – 8,02 ppm (1H, m, H-6), 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 ^{13}C NMR của hợp chất **155b** (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.



Hình 3.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **155b**

Kết quả phân tích phổ HMBC và HSQC của hợp chất **155b** 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. Các tương tác chính trong phổ HMBC cũng được biểu diễn trong hình 3.4.

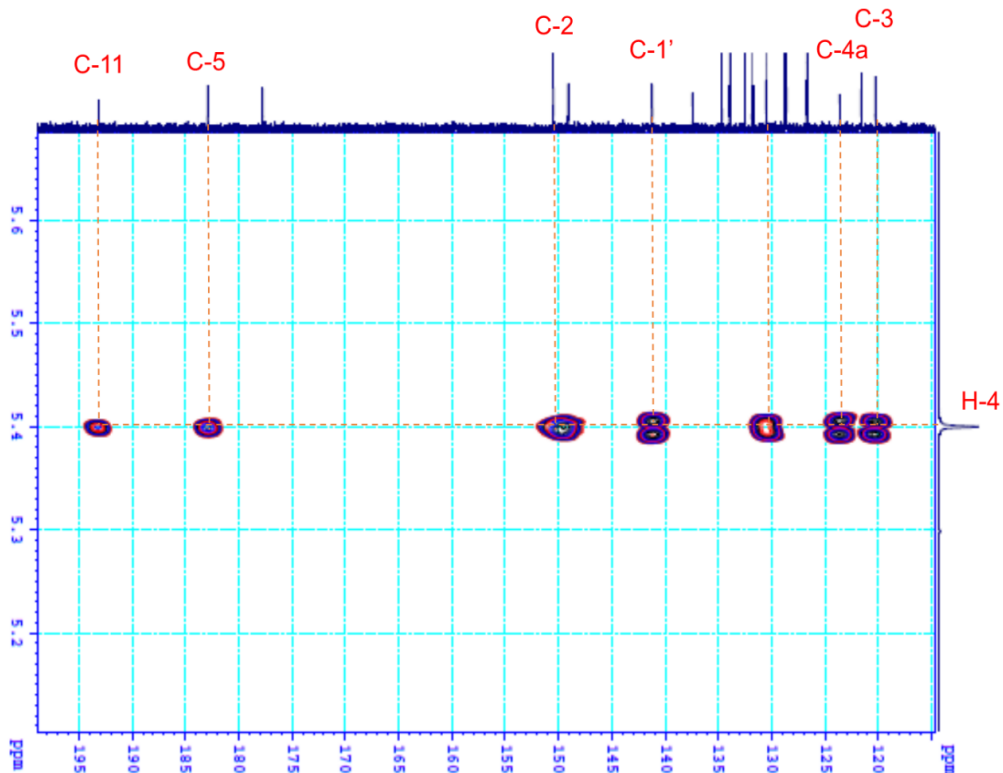
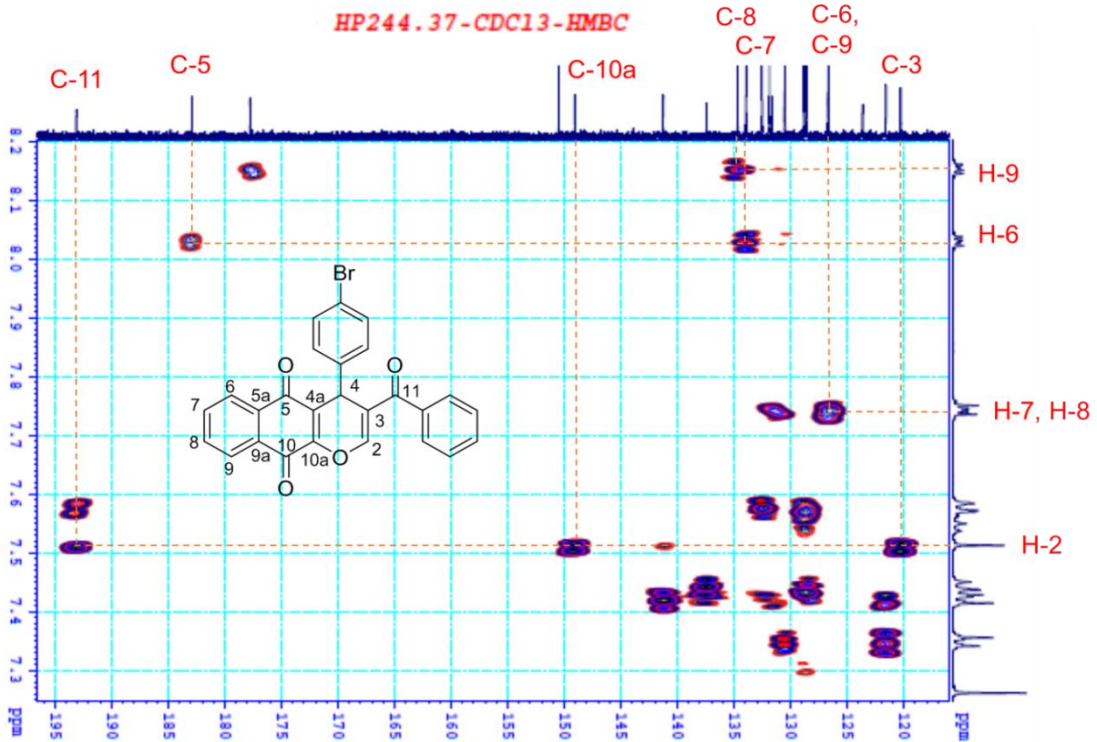


Hình 3.4. Cấu trúc hóa học của hợp chất **155b** và các tương tác chính trong phổ HMBC

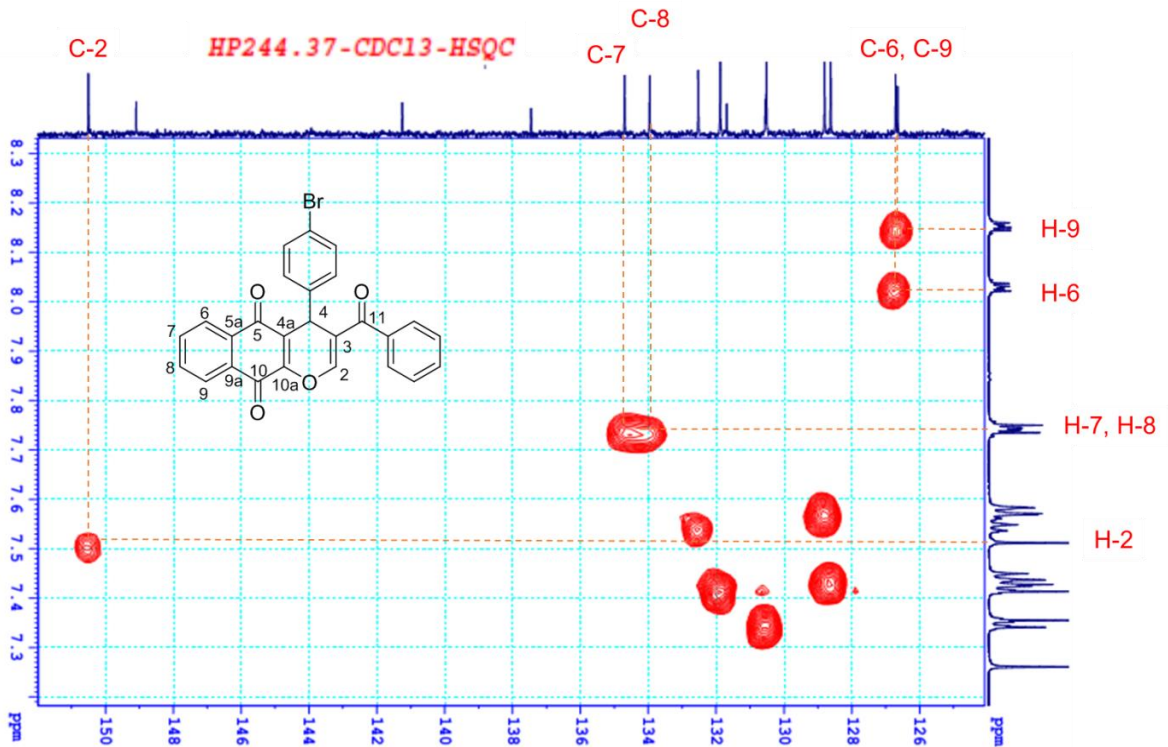
Bảng 3.3. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **155b**

C	δ_C (ppm)	δ_H (ppm); mult.	Tương tác trên phổ HMBC (H → C)
2	150,1	7,51 (1H, s)	3, 10a, 11
3	120,3	-	-
4	34,2	5,40 (1H, s)	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, m)	5, 8
7	134,7	7,75-7,74 (1H, m)	5a, 9
8	134,0	7,75-7,74 (1H, m)	6
9	126,6	8,16-8,15 (1H, m)	7, 10
9a	130,6	-	-
10	177,8	-	-
10a	149,1	-	-
11	193,1	-	-
1'	141,3	-	-
2'	130,5	7,35 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)	4', 6'
3'	131,9	7,42 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)	1', 4'
4'	121,6	-	-
5'	131,9	7,42 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)	1' 4'
6'	130,5	7,35 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)	2', 4'
1''	137,5	-	-

2''	128,8	7,58 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz)	4'', 6'', 11
3''	128,6	7,44 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)	1''
4''	132,5	7,55 (1H, t, $J = 7,2$ Hz)	3', 5'
5''	128,6	7,44 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)	1''
6''	128,8	7,58 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,4$ Hz)	2'', 4'', 11

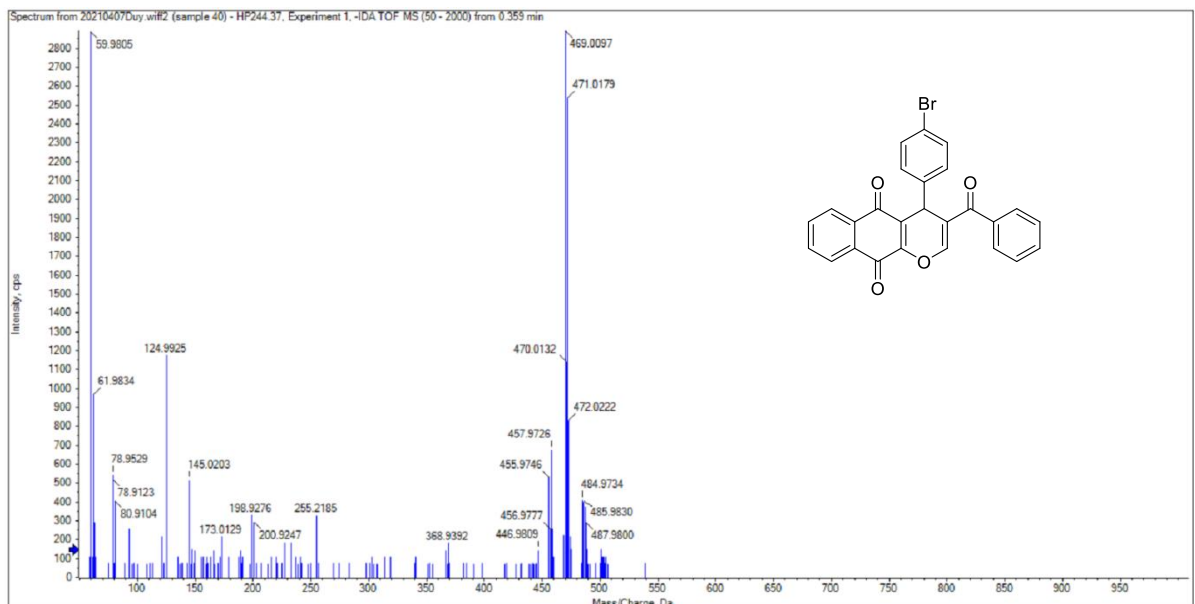


Hình 3.5. Phổ HMBC của hợp chất 155b

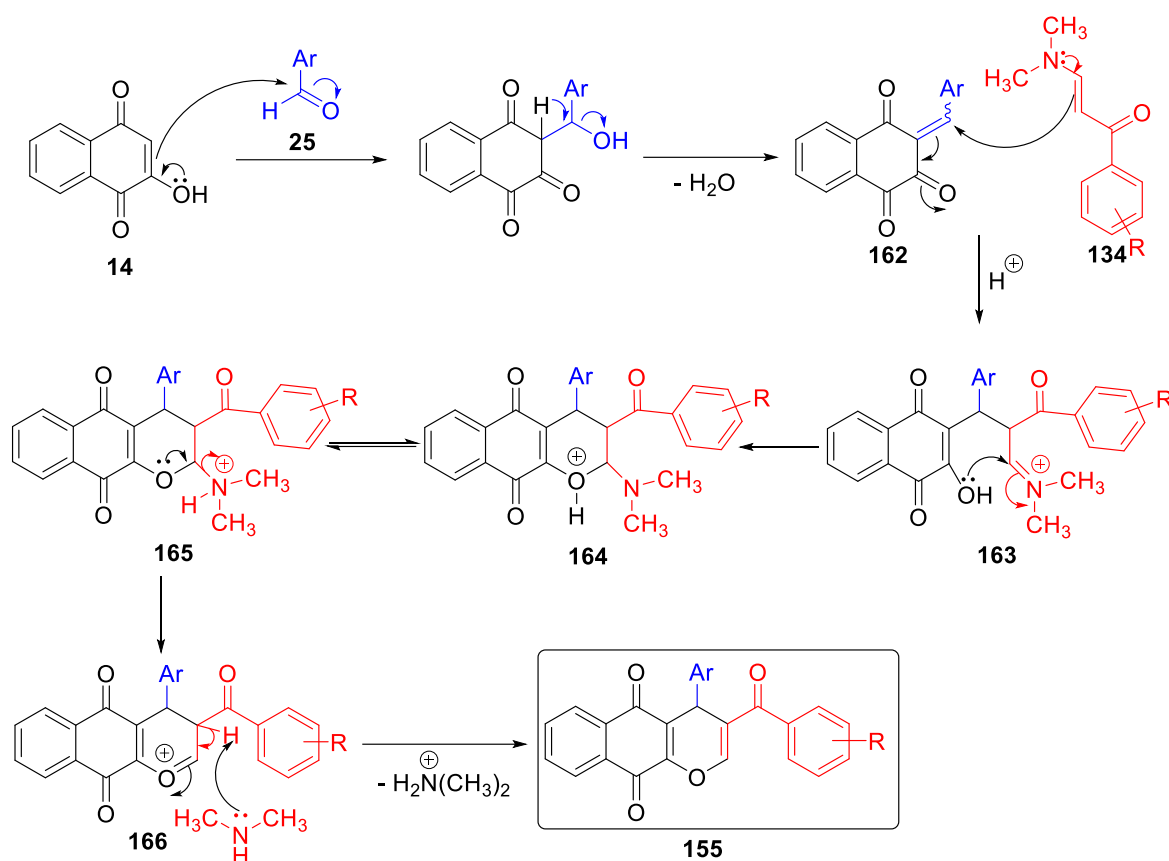


Hình 3.6. Phổ HSQC của hợp chất **155b**

Trên phổ khối phân giải cao của hợp chất **155b** (hình 3.7) 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. Như vậy các dữ liệu phổ IR, NMR và HRMS đã chứng minh cấu trúc của hợp chất **155b** là chính xác. Cấu trúc của các hợp chất khác cũng được khẳng định tương tự.



Hình 3.7. Phổ HRMS của hợp chất **155b**



Sơ đồ 3.3. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất **155**

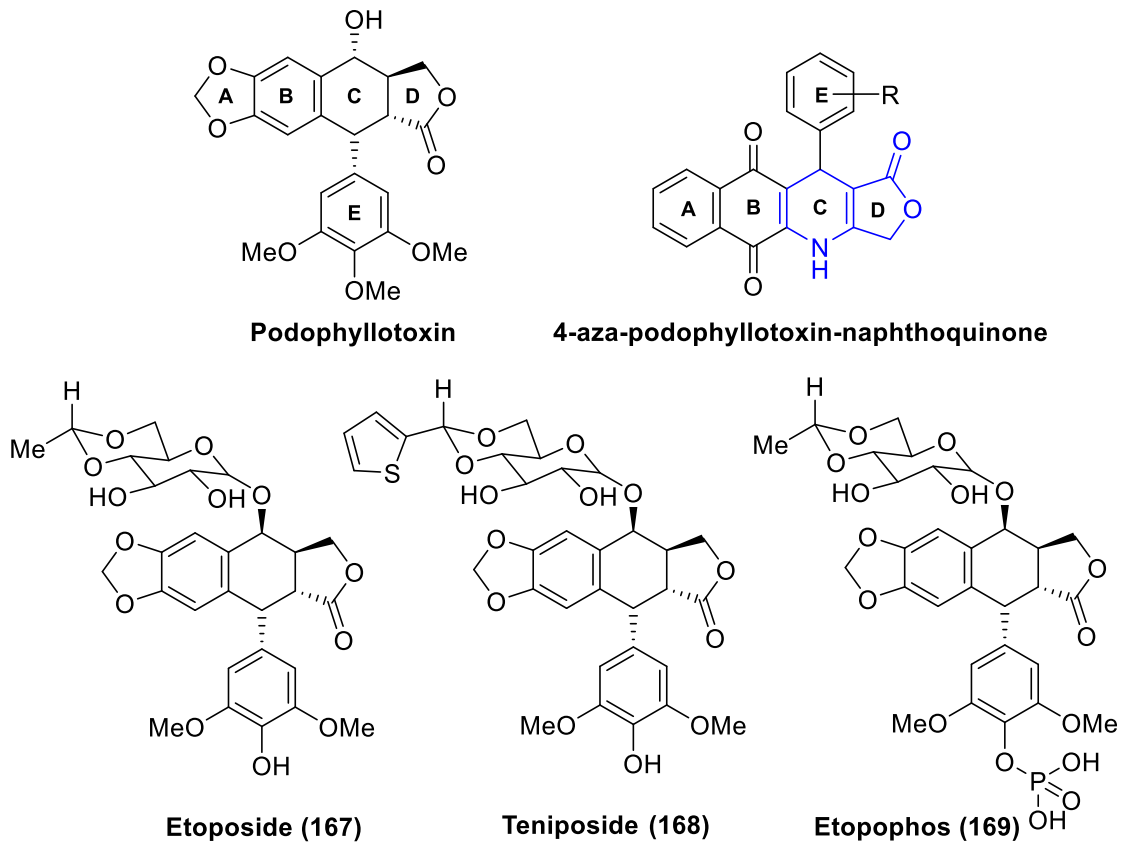
Cơ chế hình thành sản phẩm **155** được đề xuất theo sơ đồ 3.3. Đầu tiên xảy ra quá trình ngưng tụ Knoevenagel của 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) với aldehyde **25** rồi khử nước tạo thành 1,2,4-naphthalenetrione **162**. Ở bước tiếp theo, phản ứng cộng Michael giữa 1,2,4-naphthalenetrione **162** với aryl enamine **134** đã tạo ra hợp chất trung gian **163**, chất trung gian này trải qua quá trình chuyển vị nội phân tử để tạo thành hợp chất trung gian **164**. Sau đó, hợp chất **165** chuyển proton và loại bỏ amine để tạo ra oxonium **166**. Cuối cùng, hợp chất oxonium **166** khử proton và đồng phân hóa liên kết đôi tạo thành hợp chất cuối cùng **155**.

Như vậy, bằng phản ứng domino ba thành phần, chúng tôi đã tổng hợp thành công 23 hợp chất 3-benzoyl-4*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione **155a-w** mới đi từ các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone **14**, aldehyde **25** và aryl enamine **134** trong acetic acid băng với sự hỗ trợ của vi sóng. Hiệu suất phản ứng tổng hợp các hợp chất đạt 60-88%.

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

Podophyllotoxin (Hình 3.8) là một lignan tự nhiên được phân lập từ các loài thuộc chi Podophyllum (họ *Berberidaceae*). Phân tử podophyllotoxin có chứa gốc γ -butyrolactone, một cấu trúc gấp được trong nhiều hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học [110, 111, 112]. Podophyllotoxin có khả năng chống lại ung thư di căn phổi do ức chế topoisomerase II thông qua việc thúc đẩy sự đứt gãy sợi DNA [113].

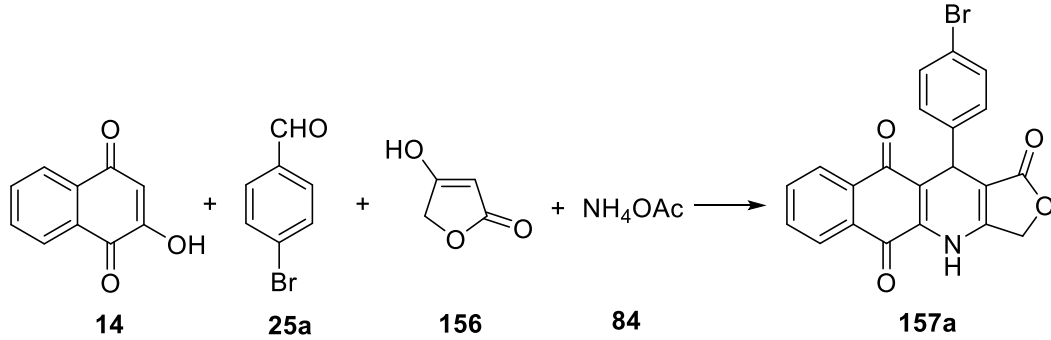
Mặc dù có hoạt tính chống ung thư cao nhưng podophyllotoxin không được sử dụng để điều trị lâm sàng do có nhiều độc tính như gây độc với tế bào tủy xương, rụng tóc, gây độc cho đường tiêu hóa, kháng thuốc và gây bệnh ung thư thứ phát [114]. Một số dẫn xuất bán tổng hợp của podophyllotoxin, như etoposide (**167**), teniposide (**168**) và epotophos (**169**) là các chất chống khối u đang được sử dụng trên lâm sàng để điều trị các bệnh khác nhau, tuy nhiên chúng cũng có nhiều tác dụng phụ [115]. Chính vì vậy, việc nghiên cứu phát triển các dẫn xuất mới của hợp chất podophyllotoxin đóng một vai trò vô cùng quan trọng trong việc tìm kiếm thêm các tác nhân chống ung thư tiềm năng.



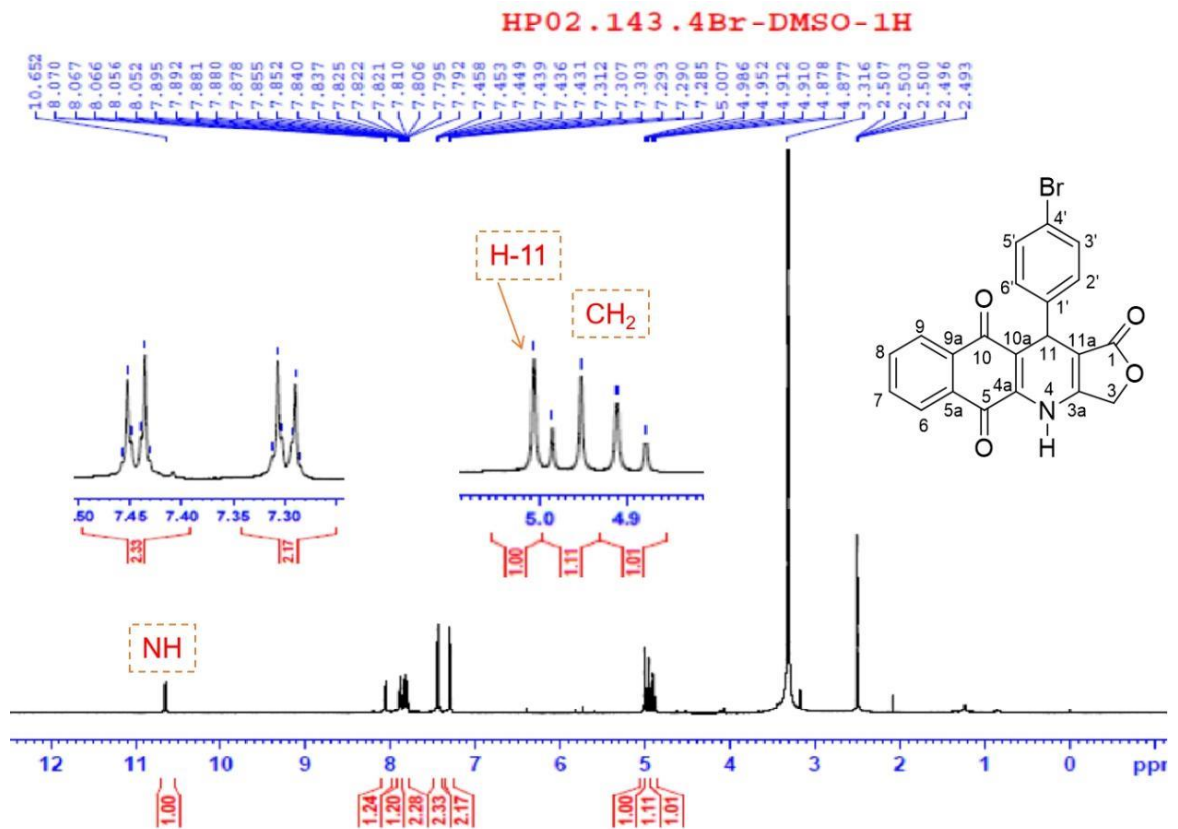
Hình 3.8. Podophyllotoxin và các dẫn xuất bán tổng hợp tiêu biểu của podophyllotoxin

4-Aza-podophyllotoxin là các dẫn xuất của hợp chất podophyllotoxin với nguyên tố carbon ở vị trí C-2 được thay thế bằng nguyên tố nitơ, chúng thể hiện nhiều hoạt tính sinh học đáng chú ý như ức chế sự phát triển của tế bào ung thư, ức chế quá trình polyme hóa tubulin và gây ra quá trình apoptosis và phá mạch [116, 117, 118]. Nhiều nhà khoa học trên thế giới đã nghiên cứu tổng hợp và đánh giá hoạt tính của các hợp chất dị vòng aza-podophyllotoxin có chứa các khung dị vòng nhằm mục đích tìm kiếm các hợp chất mới có hoạt tính sinh học. Do đó, nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã tập trung vào tổng hợp các hợp chất dị vòng 4-aza-podophyllotoxin-naphthoquinone có chứa nhóm thế khác nhau tại vòng E.

Bằng phản ứng domino bốn thành phần đi từ các nguyên liệu 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) (1 mmol), 4-brombenzaldehyde (1 mmol), tetronic acid (**156**) (1 mmol), và ammonium acetate (**84**) (3,0 mmol) với sự hỗ trợ của lò phản ứng vi sóng, chúng tôi đã tổng hợp thành công hợp chất 11-(4-bromophenyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (**157a**) (Sơ đồ 3.4).



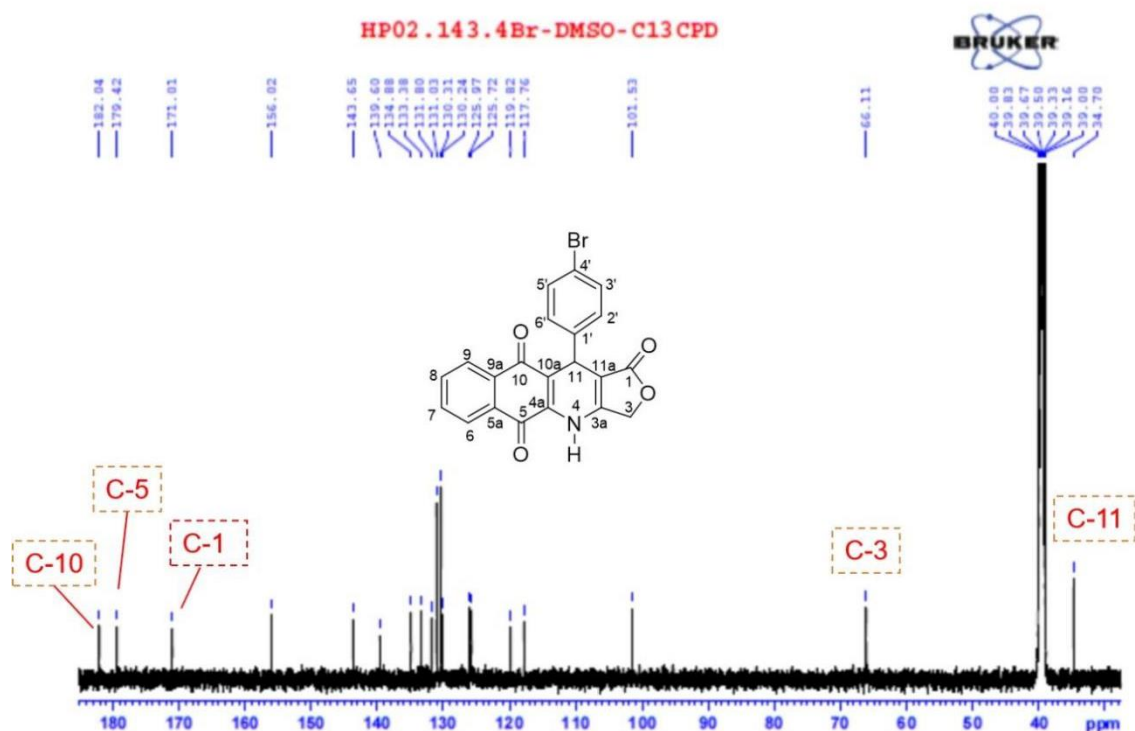
Sơ đồ 3.4. Tổng hợp hợp chất **157a**



Hình 3.9. Phổ ^1H NMR của hợp chất **157a**

Trên phổ ^1H -NMR của hợp chất **157a** (hình 3.9) xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đặc trưng cho độ chuyển dịch hóa học của các proton có mặt trong phân tử: tín hiệu singlet của nguyên tử proton NH tại vị trí δ_{H} 10,65 ppm, các proton của vòng naphthoquinone tại vị trí δ_{H} 8,06 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-6), 7,89 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-9), 7,84 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-8), 7,81 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-7). Ngoài ra, trên phổ xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng dạng AB tại 7,44 (2H, d, $J = 8,5$ Hz,

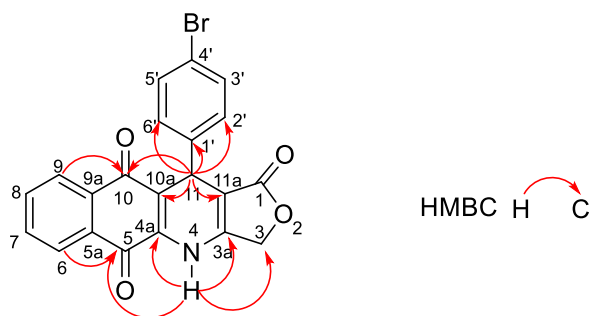
H-3', H-5') và 7,30 ppm (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-2', H-6') đặc trưng cho nhân thơm thế brom ở vị trí *para* và tín hiệu singlet của proton của vòng dihydropyridine tại vị trí 5,01 (s, 1H, H-11). Hai proton CH₂ của vòng gamalactone cho tín hiệu tại vị trí δ_H 4,97 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz, H-3), 4,89 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz, H-3).



Hình 3.10. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **157a**

Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **157a** (hình 3.10) có tín hiệu của 21 nguyên tử carbon trong phân tử, trong đó có các tín hiệu đặc trưng của 3 nguyên tử C carbonyl tại δ_C 182,0 ppm (C-10), 179,4 ppm (C-5), 171,0 ppm (C-1). Nguyên tử carbon no trong vòng dihydropyridine cho tín hiệu tại 34,7 ppm (C-11), nguyên tử carbon no trong vòng gamalactone cho tín hiệu tại 66,1 ppm (C-3). Các tín hiệu còn lại của các nguyên tử carbon vòng thơm và không no xuất hiện từ 156,0 đến 101,5 ppm.

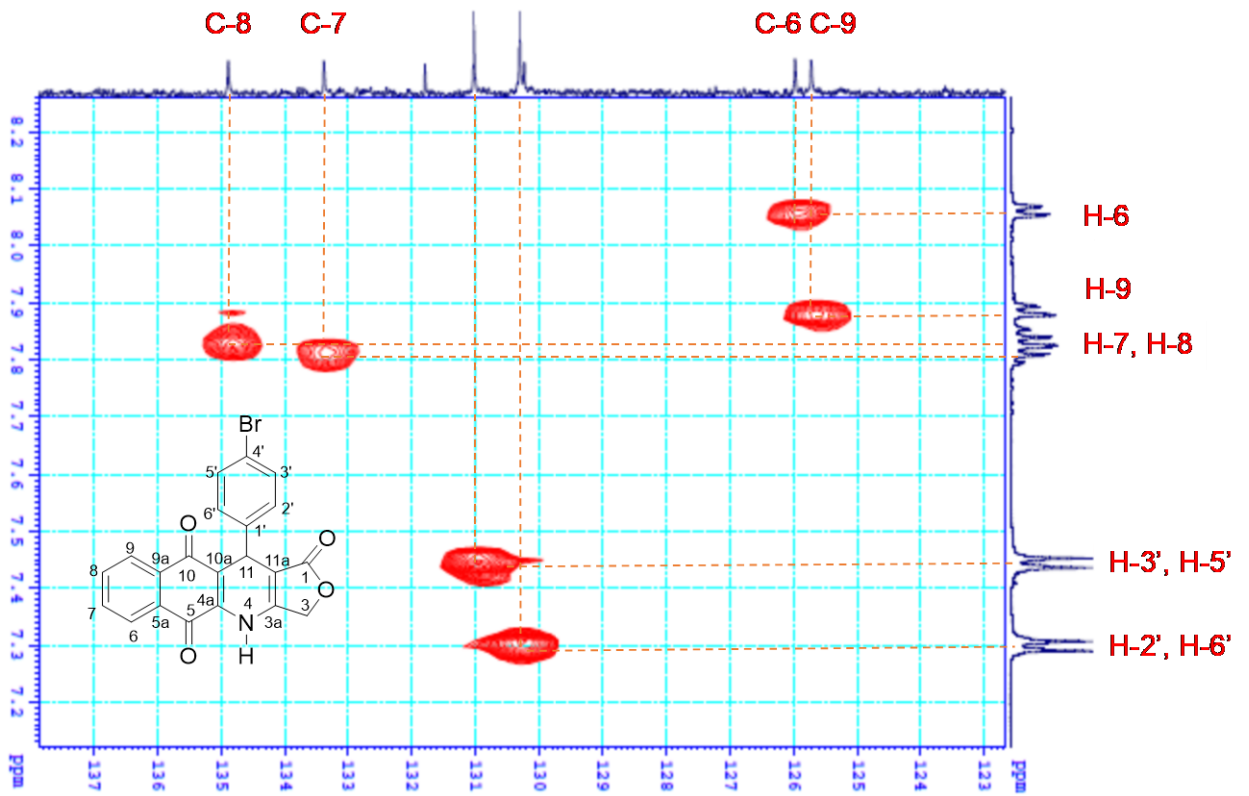
Kết quả phân tích phổ HMBC và HSQC được trình bày trong bảng 3.5 giúp khẳng định chính xác công thức cấu trúc dự kiến và quy kết đầy đủ các tín hiệu proton và carbon trên phổ NMR. Các tương tác chính trong phổ HMBC cũng được biểu diễn trong hình 3.11.



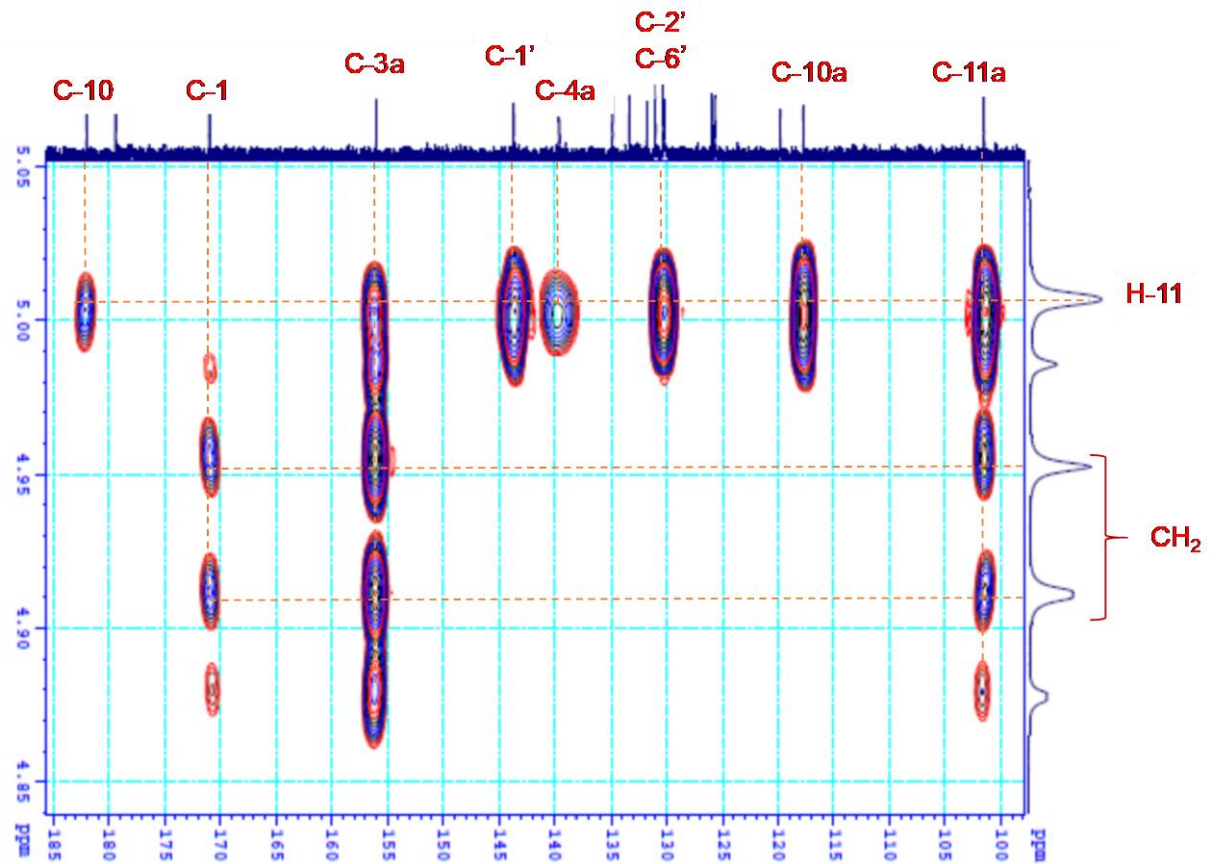
Hình 3.11. Cấu trúc hóa học của hợp chất **157a** và các tương tác chính trong phổ HMBC

Bảng 3.4. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **157a**

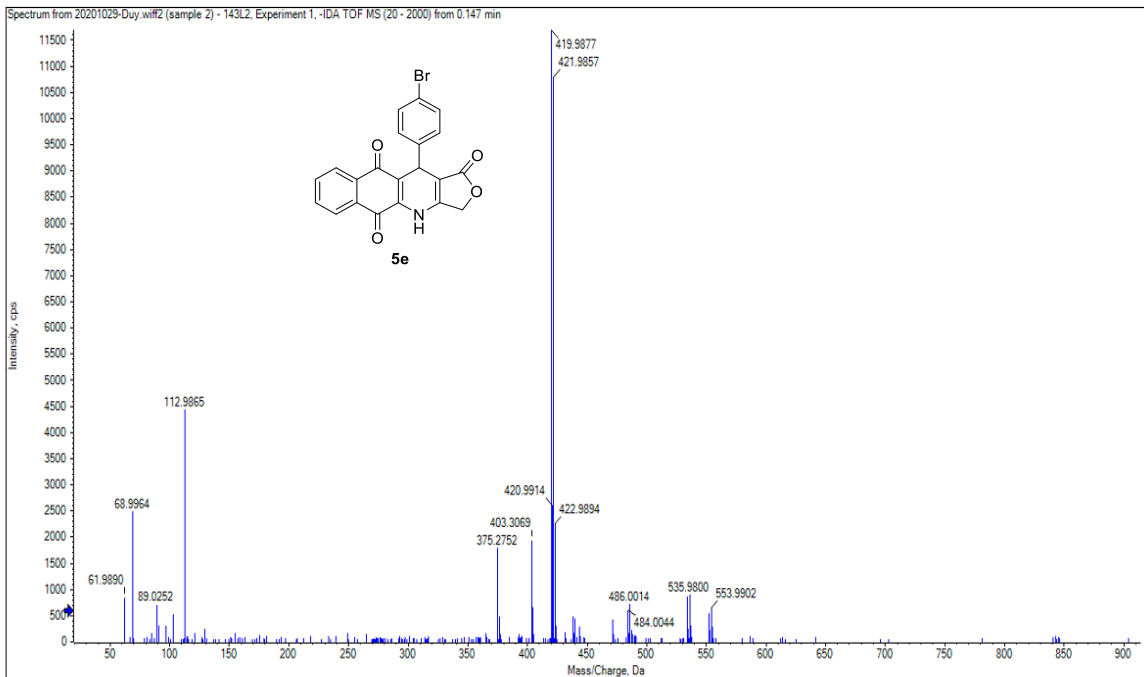
C	δ_C (ppm)	δ_H (ppm); mult,	Tương tác chính trên phổ HMBC (H \rightarrow C)
1	171,0	-	
3	66,1	4,97 (d, $J = 17,0$ Hz) 4,89 (d, $J = 17,0$ Hz)	1, 3a, 11a
3a	156,0	-	
4a	139,6	-	
5	179,4	-	
5a	130,2	-	
6	126,0	8,06 (d, $J = 7,0$ Hz)	5, 8, 9a
7	133,4	7,81 (t, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz)	5a, 9
8	134,9	7,84 (t, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz)	6, 9a
9	125,7	7,89 (d, $J = 7,0$ Hz)	5a, 7, 10
9a	131,8	-	
10	182,0	-	
10a	117,8	-	
11	34,7	5,01 (s)	1', 2', 6' 3a, 4a, 10, 10a, 11a
11a	101,5	-	
1'	143,7	-	
4'	119,8	-	
2', 6'	130,3	7,30 (2H, d, $J = 8,5$ Hz)	4', 11
3', 5'	131,0	7,44 (2H, d, $J = 8,5$ Hz)	1'
		10,65 (NH)	3, 3a, 4a, 5, 11



Hình 3.12. Phổ HSQC của hợp chất **157a**

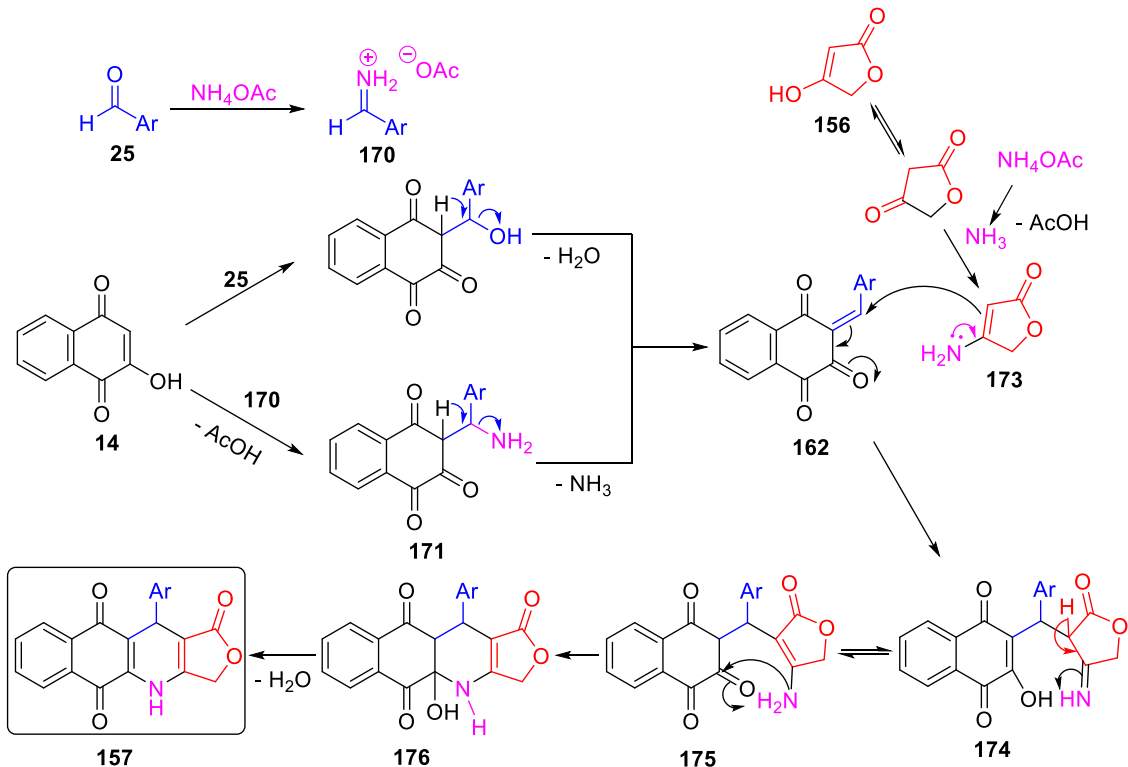


Hình 3.13. Phổ HMBC của hợp chất **157a**



Hình 3.14. Phổ HRMS của hợp chất **157a**

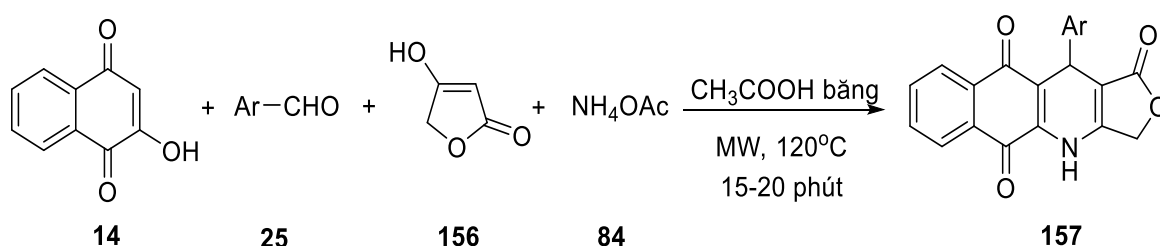
Trên phổ khối phân giải cao của hợp chất **157a** (hình 3.14) tìm thấy mảnh ion có m/z $[M-H]^-$ 419,9877 và 421,9857 phù hợp với khối lượng tính toán theo lý thuyết cho công thức phân tử $[C_{21}H_{11}BrNO_4]^-$ là 419,9871 và 421,9851. Như vậy các dữ liệu phổ NMR và HRMS đã chứng minh cấu trúc của hợp chất **157a** là chính xác.



Sơ đồ 3.5. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất **157** từ phản ứng domino bốn thành phần

Để xác định điều kiện tối ưu tổng hợp hợp chất **157**, phản ứng tổng hợp 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 với nhiệt độ phản ứng từ 80 đến 130°C. Kết quả cho thấy phản ứng tiến hành trong acetic acid băng ở 120°C, 15 - 20 phút cho hiệu suất tổng hợp sản phẩm **157** cao nhất.

Sử dụng các điều kiện phản ứng được tối ưu hóa như trên, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp 9 dẫn chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157a-i** với 09 nhóm thế aryl khác nhau (Sơ đồ 3.6, Bảng 3.5). Các hợp chất **157a-i** tổng hợp được chứng minh cấu trúc bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS.

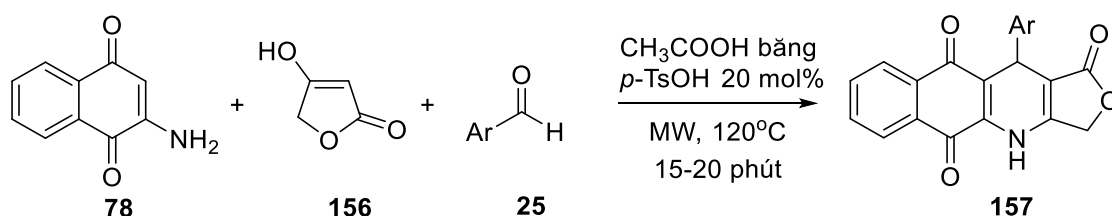


Sơ đồ 3.6. Tổng hợp các hợp chất **157** từ phản ứng domino bốn thành phần

Bảng 3.5. Các hợp chất **157a-i**

STT	Hợp chất	Ar	Thời gian phản ứng (phút)	Hiệu suất (%)
1	157a	4-BrC ₆ H ₄	15	78
2	157b	4-FC ₆ H ₄	15	80
3	157c	2-FC ₆ H ₄	15	78
4	157d	4-ClC ₆ H ₄	15	81
5	157e	4-CF ₃ C ₆ H ₄	15	80
6	157f	4-OMeC ₆ H ₄	20	85
7	157g	3-OMe-4-OHC ₆ H ₃	20	79
8	157h	1-naphthyl	20	79
9	157i	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 (**78**), tetronic acid (**156**) và aldehyde thơm hoặc dị vòng **25** như sơ đồ 3.7 để tổng hợp các dẫn xuất podophyllotoxin-naphthoquinone **157**. Phản ứng sử dụng xúc tác *p*-toluenesulfonic acid trong dung môi acetic acid băng ở 120°C với sự hỗ trợ của thiết bị phản ứng vi sóng.



Sơ đồ 3.7. Tổng hợp hợp chất **157** từ phản ứng domino ba thành phần

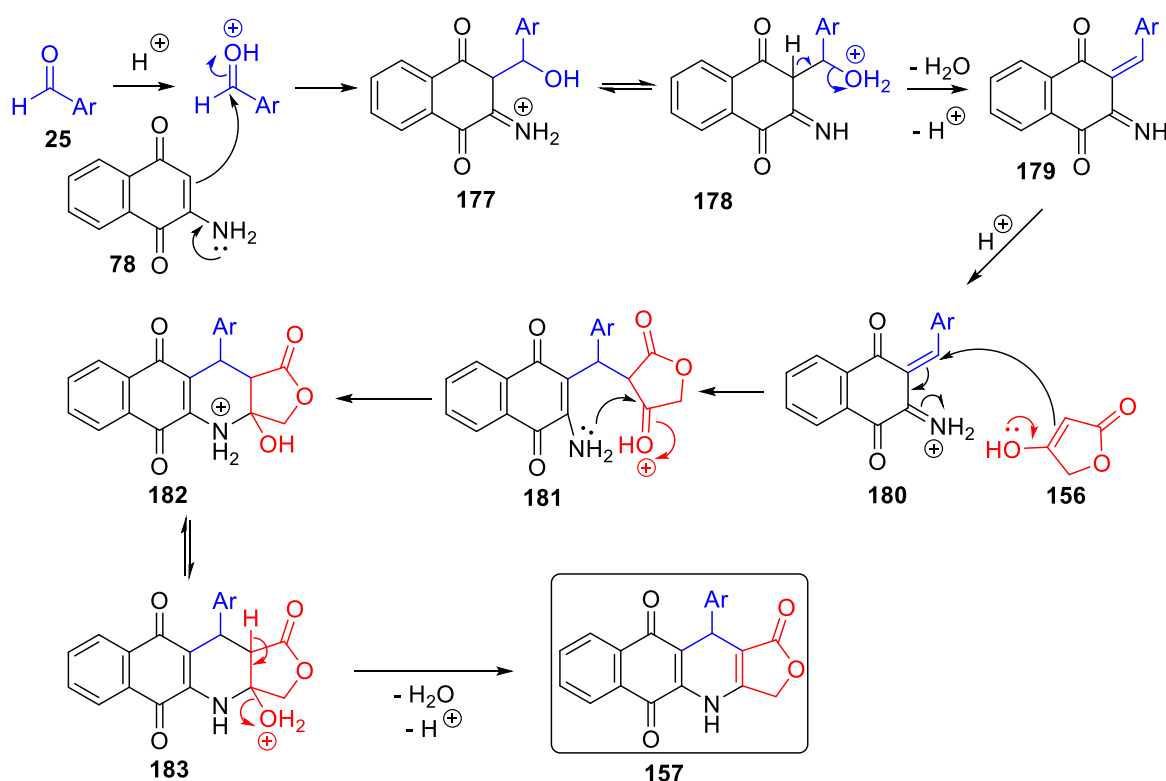
Kết quả thực nghiệm được trình bày ở bảng 3.6 cho thấy việc sử dụng phản ứng domino ba thành phần để tổng hợp các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone theo sơ đồ 3.7 thường cho hiệu suất cao và thời gian phản ứng ngắn hơn so với sử dụng phản ứng domino bốn thành phần theo sơ đồ 3.5.

Bảng 3.6. Các hợp chất **157j-x**

STT	Sản phẩm	Ar	Con đường 1 (sơ đồ 3.5)		Con đường 2 (sơ đồ 3.7)	
			Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)
1	157j	3-OMeC ₆ H ₄	20	83	15	86
2	157k	3-BrC ₆ H ₄	15	79	15	83
3	157l	3-NO ₂ C ₆ H ₄	25	67	15	75
4	157m	C ₆ H ₅	15	82	15	84
5	157n	4-MeC ₆ H ₄	20	88	15	88
6	157o	2-NO ₂ C ₆ H ₄	26	65	15	73
7	157p	3-oxo-1,3-dihydro benzofuran-5-yl	20	82	15	85
8	157q	2-F-4-OMeC ₆ H ₃	20	39	20	71
9	157r	3-F-4-OMeC ₆ H ₃	20	42	20	74
10	157s	2,6-F ₂ -4-OMeC ₆ H ₂	25	37	25	70
11	157t	2-CF ₃ -4-OMeC ₆ H ₃	20	36	20	73
12	157u	2-F-4-OHC ₆ H ₃	20	17	20	72
13	157v	4-(4-fluorophenoxy)C ₆ H ₄	25	vết	25	69
14	157x	4-OCF ₃ C ₆ H ₄	20	69	20	78

Cơ chế hình thành sản phẩm **157** từ phản ứng domino ba thành phần được đề xuất theo sơ đồ 3.8. Quá trình bắt đầu bằng phản ứng ngưng tụ Knoevenagel của 2-amino-1,4-naphthoquinone (**78**) với các aldehyde **25**, sau đó là quá trình tách nước

nội phân tử để tạo ra hợp chất trung gian **179**. Tiếp theo là phản ứng cộng Michael giữa hợp chất **180** với tetronic acid (**156**) tạo ra hợp chất trung gian **181**. Cuối cùng hợp chất **181** đóng vòng nội phân tử và tách nước tạo thành sản phẩm podophyllotoxin-naphthoquinone **157**.



Sơ đồ 3.8. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất **157** từ phản ứng domino ba thành phần

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 **157aa-ah** 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, ^{13}C NMR và HRMS.

Bảng 3.7. Các hợp chất **157aa-ah**

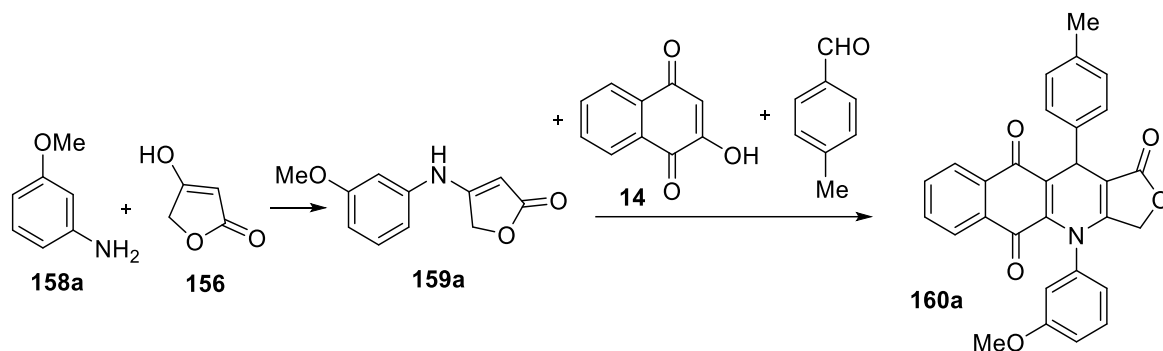
STT	Sản phẩm	Ar	Thời gian phản ứng (phút)	Hiệu suất (%) ^b
1	157aa	2-OHC ₆ H ₄	20	80
2	157ab	4-OHC ₆ H ₄	20	79
3	157ac	4-NO ₂ C ₆ H ₄	15	82
4	157ad	4-CNC ₆ H ₄	15	89
5	157ae	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	15	85
6	157af	3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂	15	86
7	157ag	pyridin-3-yl	15	81
8	157ah	5-Br-pyridin-2-yl	15	83

Như vậy, bằng phản ứng domino đa thành phần, chúng tôi đã tổng hợp thành công 31 hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157** đi từ các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) và ammonium acetate (**84**) hoặc 2-amino-1,4-naphthoquinone (**78**) với aldehyde **25** và tetronic acid (**156**) trong dung môi acetic acid bằng dưới sự hỗ trợ của vi sóng. Nhìn chung hiệu suất của các phản ứng tổng hợp không phụ thuộc nhiều vào bản chất của các aldehyde và các nhóm đẩy hoặc hút điện tử. Hiệu suất phản ứng dao động trong khoảng 69 đến 89%.

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

Để tiếp nối những mối quan tâm đối với việc phát triển các hợp chất có hoạt tính sinh học mới và các phản ứng domino, chúng tôi tiến hành tổng hợp các hợp chất dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione mới mang vòng γ -butyrolactone với các nhóm thế aryl khác nhau ở nguyên tử nitơ thông qua phản ứng domino đa thành phần.

Chúng tôi đã tiến hành thử nghiệm quá trình tổng hợp 4-(3-methoxyphenyl)-11-(*p*-tolyl)-4,11-dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline-1,5,10(3*H*)-trione (**160a**) bằng phản ứng domino ba thành phần như sơ đồ 3.9 với sự hỗ trợ của vi sóng từ 1,4-naphthoquinone (**14**), 4-methylbenzaldehyde (**25**) và 4-((3-methoxyphenyl)amino)furan-2(5*H*)-one (**159a**) (được tạo thành bởi phản ứng giữa 3-methoxyaniline (**158a**) và tetronic acid (**156**)).



Sơ đồ 3.9. Tổng hợp hợp chất **160a**

Ban đầu, phản ứng này được nghiên cứu trong các dung môi hữu cơ khác nhau như acetic acid (AcOH), acetonitrile (CH₃CN), ethanol (EtOH) và toluene hồi lưu trong 90 phút, tuy nhiên, không thu được sản phẩm mong muốn (Bảng 3.8). Sau đó, chúng tôi tiếp tục tiến hành một loạt các phản ứng thử nghiệm với sự có mặt của 10 mol% của trifluoroacetic acid (TFA) hoặc *p*-toluenesulfonic acid (*p*-TsOH) trong một số dung môi hữu cơ được tiến hành hồi lưu trong 20 phút.

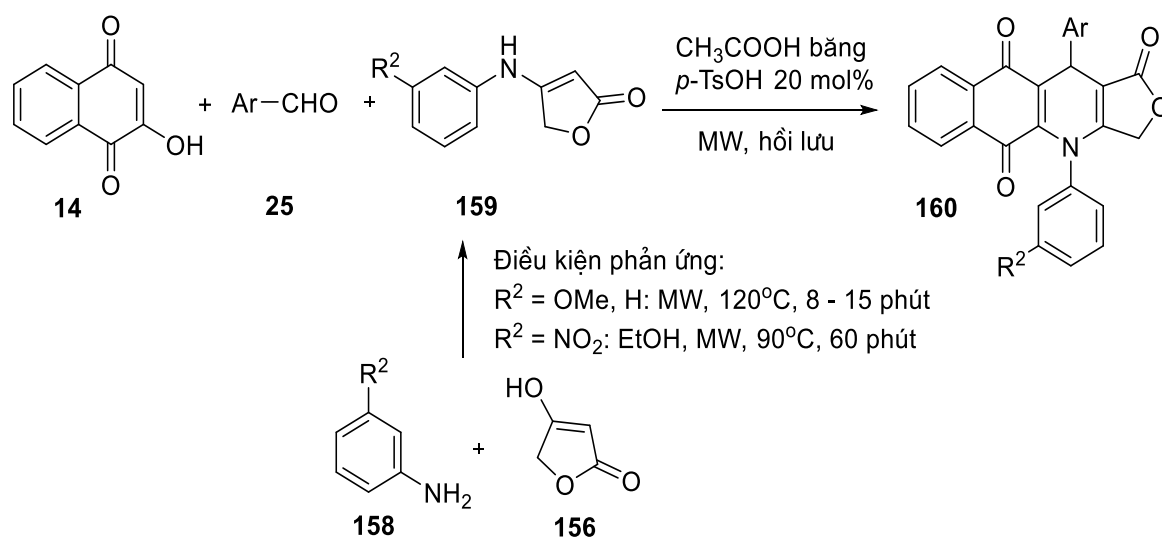
Kết quả cho thấy các phản ứng kết hợp acetic acid làm dung môi và một acid Bronsted khác làm chất xúc tác cho hiệu suất phản ứng tăng đáng kể. Trong số hai

chất xúc tác acid được thử nghiệm, *p*-TsOH tỏ ra hiệu quả hơn vì thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất cao hơn. Để tối ưu hóa các điều kiện phản ứng, chúng tôi thử nghiệm xác định lượng chất xúc tác phù hợp. Khi sử dụng 10 mol% *p*-TsOH, chúng tôi thu được hợp chất **160a** với hiệu suất 57%. Khi phần trăm chất xúc tác được tăng lên 20 mol%, hiệu suất tổng hợp **160a** đã tăng lên đến 83%. Tuy nhiên, nếu tiếp tục tăng lượng chất xúc tác lên 30 mol% thì không thấy sự cải thiện đáng kể về hiệu suất phản ứng. Do đó, 20 mol% *p*-TsOH là lượng xúc tác đủ cho phản ứng hiệu quả.

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của dung môi và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp hợp chất **160a**

STT	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

Sử dụng các điều kiện phản ứng được tối ưu hóa (AcOH, *p*-TsOH 20 mol%), chúng tôi đã tiến hành tổng hợp các dẫn xuất 1,4-naphthoquinone-1,4-(arylamino) furan-2(5*H*)-one (**159a-c**) từ các dẫn xuất aniline và các aldehyde thơm mang nhóm thế khác nhau (Sơ đồ 1.10). Kết quả chi tiết các phản ứng được trình bày trong bảng 3.9 cho thấy các hợp chất **160a-q** đã được tạo ra với hiệu suất cao (69–86%) trong thời gian 20-60 phút. Cấu trúc của các hợp chất tổng hợp **160a–q** được chứng minh bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HSQC, HMBC và HRMS.

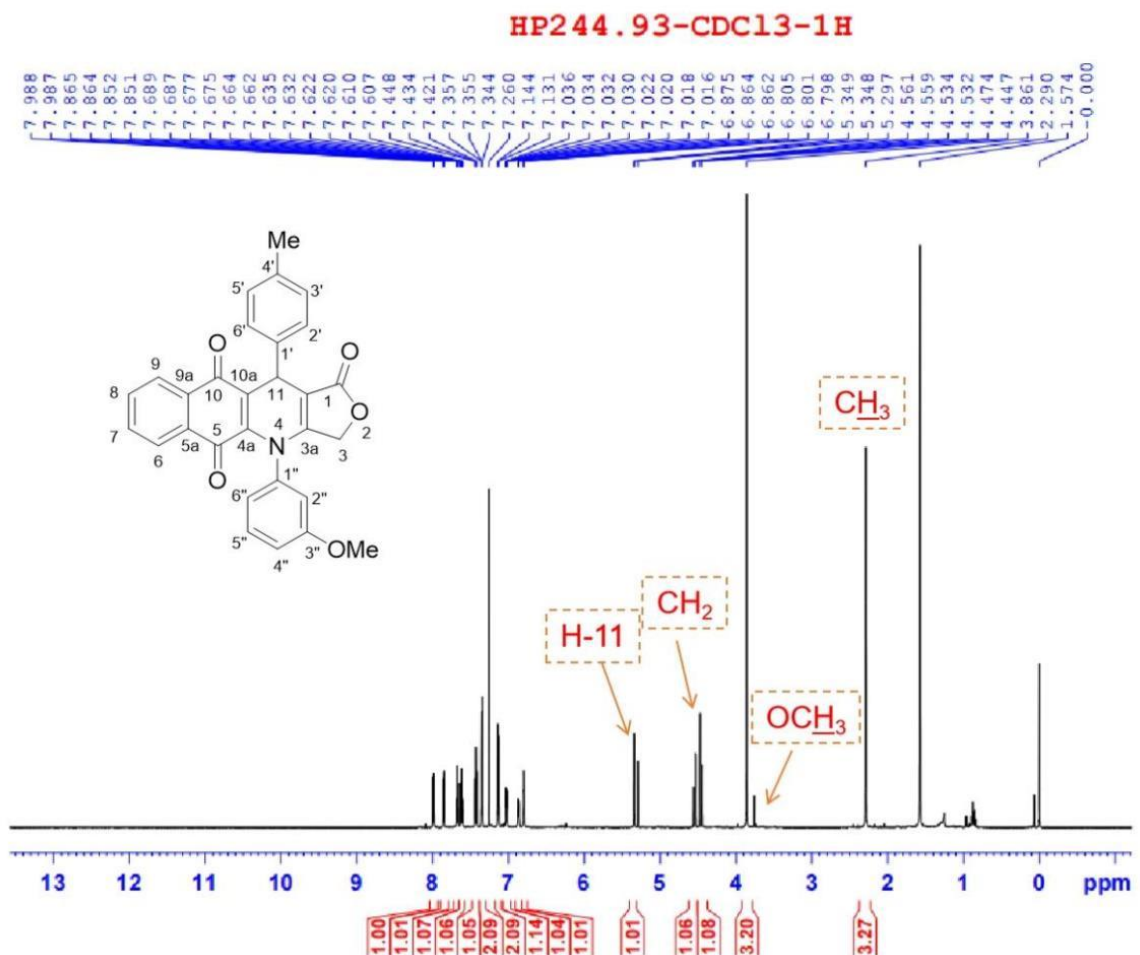


Sơ đồ 3.10. Tổng hợp các hợp chất **160**

Bảng 3.9. Các hợp chất **160a-q**

STT	Sản phẩm	Ar	R^2	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)
1	160a	4-MeC ₆ H ₄	3-OMe	20	83
2	160b	4-BrC ₆ H ₄	3-OMe	60	85
3	160c	4-CF ₃ C ₆ H ₄	3-OMe	60	69
4	160d	C ₆ H ₅	3-OMe	60	84
5	160e	4-MeC ₆ H ₄	3-NO ₂	20	80
6	160f	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂	40	83
7	160g	4-CF ₃ C ₆ H ₄	3-NO ₂	40	80
8	160h	C ₆ H ₅	3-NO ₂	40	86
9	160i	3-OMeC ₆ H ₄	3-NO ₂	40	78
10	160j	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-NO ₂	60	81
11	160k	4-MeC ₆ H ₄	H	40	79
12	160l	4-BrC ₆ H ₄	H	40	81
13	160m	4-CF ₃ C ₆ H ₄	H	40	80
14	160n	C ₆ H ₅	H	40	82
15	160o	3-OMeC ₆ H ₄	H	40	79
16	160p	3-NO ₂ C ₆ H ₄	H	40	82
17	160q	4-ClC ₆ H ₄	H	40	81

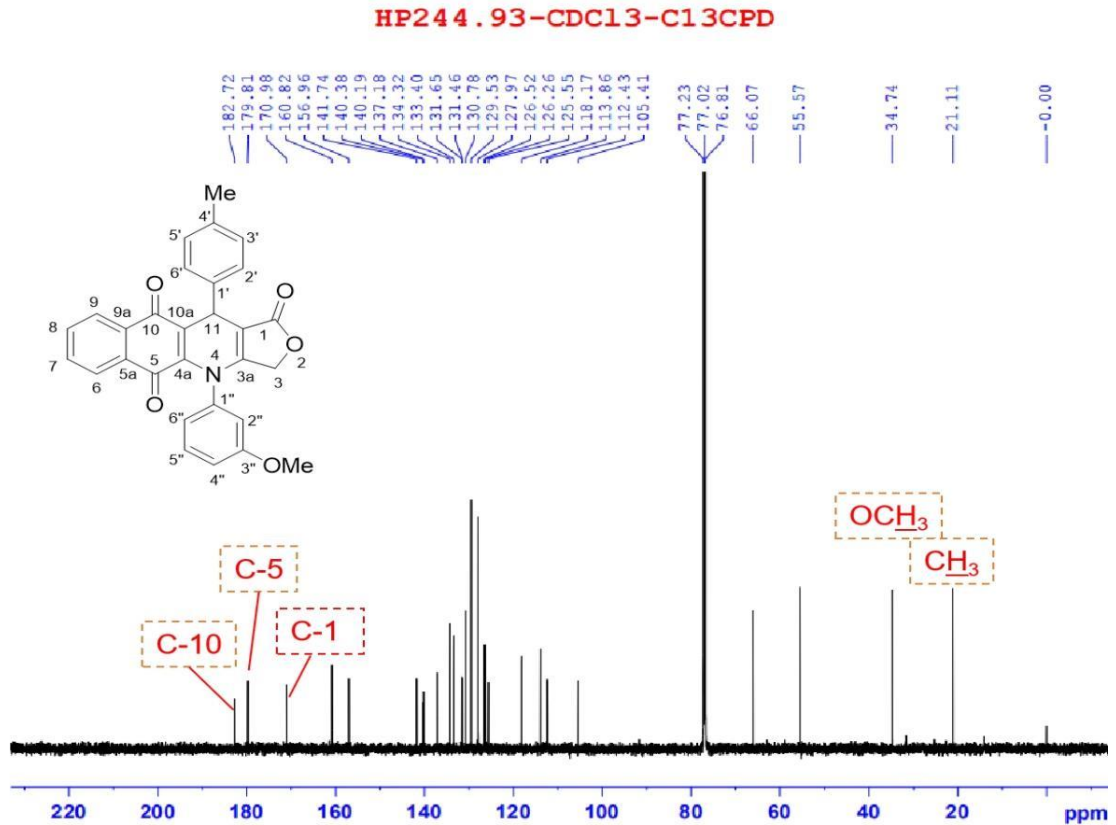
Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **160a** (hình 3.15) xuất hiện đầy đủ các tín hiệu của các proton có mặt trong phân tử. Phổ đồ cho thấy các tín hiệu đặc trưng tương ứng với 5 proton thơm của vòng 1,4-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione tại $\delta_{\text{H}} = 7,99$ ppm (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 7,8 Hz, H-9), 7,86 ppm (1H, dd, $J = 0,6$ Hz, 7,8 Hz, H-6), 7,67 ppm (1H, td, $J = 1,2$ Hz, 7,8 Hz, H-7), 7,62 ppm (1H, td, $J = 1,8$ Hz, 7,8 Hz, H-8), 5,33 ppm (1H, d, $J = 0,6$ Hz, H-11). Các proton của nhóm 3-methoxyphenyl cộng hưởng tại $\delta_{\text{H}} = 7,43$ ppm (1H, t, $J = 8,4$ Hz, H-5'), 7,03 ppm (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 8,4 Hz, H-4'), 6,87 ppm (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 7,8 Hz, H-6'), 6,80 ppm (1H, t, $J = 1,8$ Hz, 4,2 Hz, H-2'), 3,86 ppm (3H, s, OCH_3) và 7 proton p-tolyl tại $\delta_{\text{H}} = 7,35$ ppm (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H-2', H-6'), 7,14 ppm (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H-3', H-5'), 2,29 ppm (3H, s, CH_3). Ngoài ra, các tín hiệu 2 proton của cặp đôi ở 4,55 ppm và cặp đôi ở 4,46 ppm với hằng số ghép đôi $J = 16,2$ Hz được xác định là 2 proton methylene của vòng γ -butyrolactone.



Hình 3.15. Phổ $^1\text{H NMR}$ của hợp chất **160a**

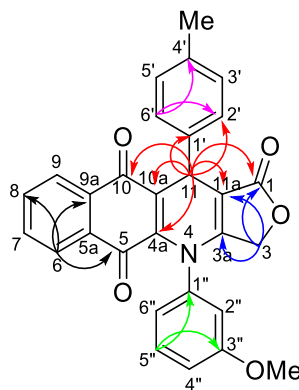
Phổ $^{13}\text{C NMR}$ của hợp chất **160a** (hình 3.16) xuất hiện tín hiệu của 29 nguyên tử carbon trong phân tử, trong đó có các tín hiệu đặc trưng của 3 nguyên tử carbon carbonyl tại $\delta_{\text{C}} 182,7$ ppm (C-10), 179,8 ppm (C-5), 170,9 ppm (C-1). Nguyên tử carbon no trong vòng dihydropyridine cộng hưởng tại $\delta_{\text{C}} 34,7$ ppm (C-11), nguyên tử carbon CH_2 trong vòng γ -butyrolactone cho tín hiệu cộng hưởng tại

66,1 ppm (C-3). Ngoài ra trên phổ ^{13}C NMR có các tín hiệu cộng hưởng ở trường cao tại 55,6 ppm của carbon nhóm methoxy (OCH_3) và tại 21,1 ppm là của carbon nhóm methyl (CH_3). Các tín hiệu còn lại của các nguyên tử carbon vòng thơm và không no xuất hiện cộng hưởng từ 160,8 ppm đến 105,4 ppm.



Hình 3.16. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **160a**

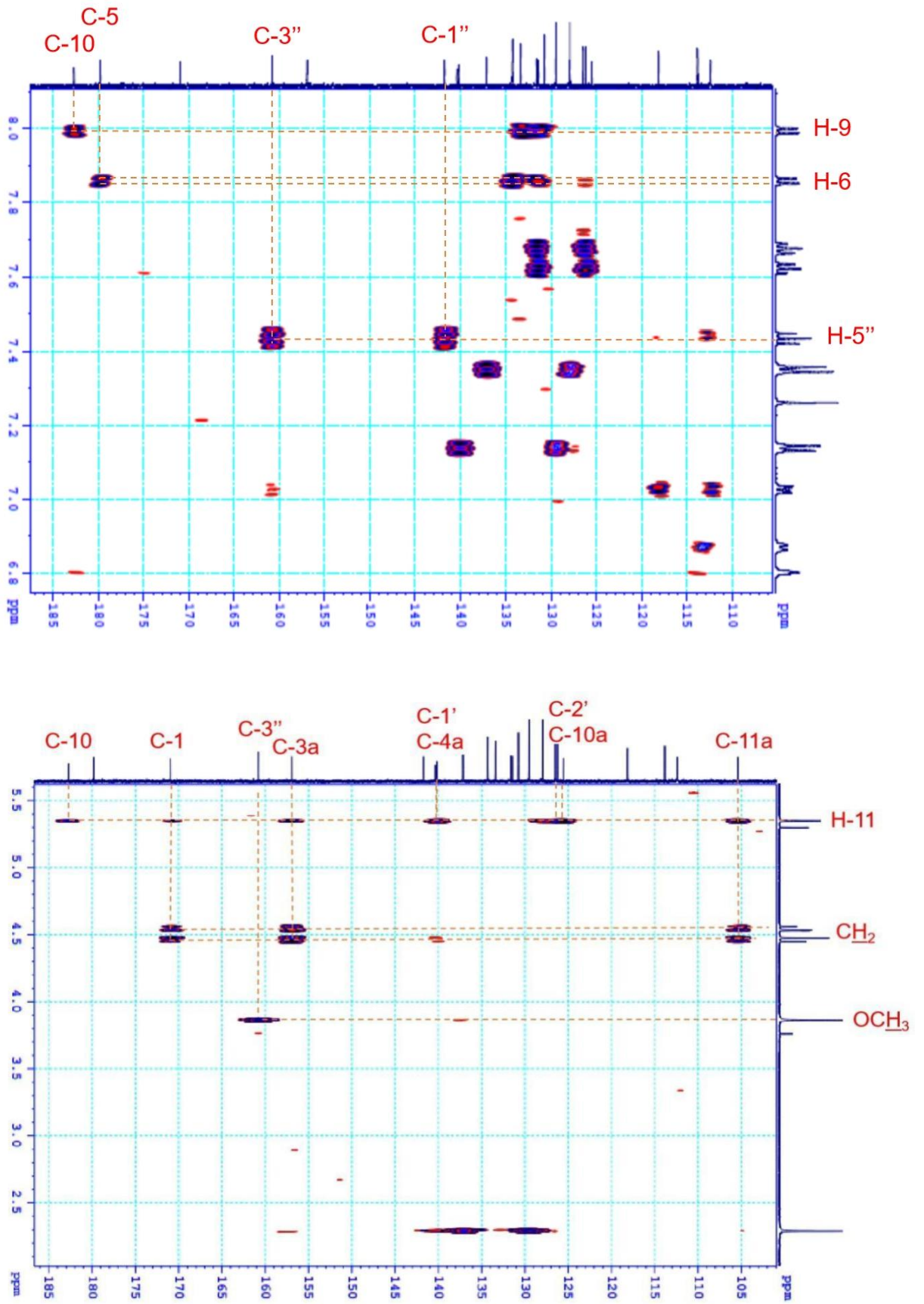
Kết quả phân tích phổ HMBC và HSQC được trình bày trong bảng 3.10 giúp khẳng định chính xác công thức cấu trúc dự kiến và quy kết đầy đủ các tín hiệu proton và carbon trên phổ NMR. Các tương tác chính trong phổ HMBC cũng được biểu diễn trong hình 3.17.



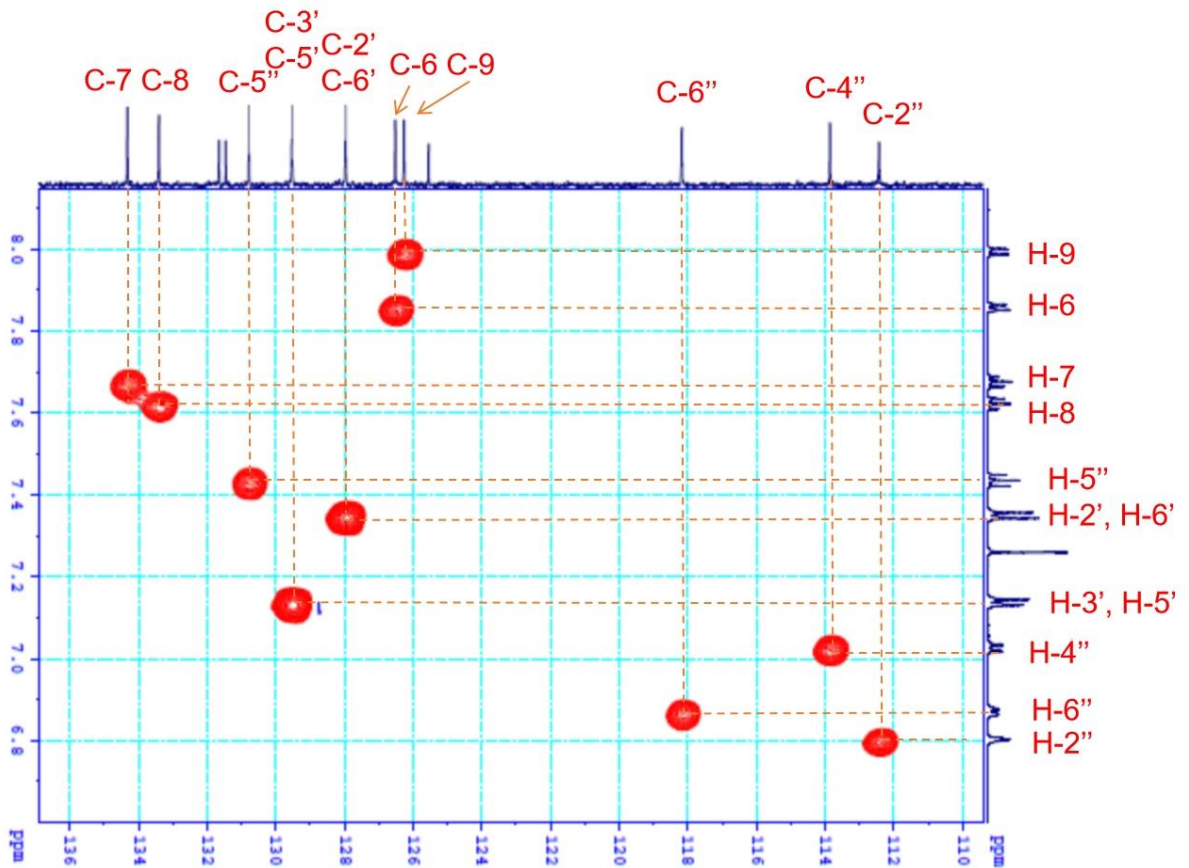
Hình 3.17. Cấu trúc hóa học của hợp chất **160a** và các tương tác chính trong phổ HMBC

Bảng 3.10. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **160a**

C	δ_C (ppm)	δ_H (ppm); mult,	Tương tác trên phổ HMBC (H \rightarrow C)
1	170,9	-	
3	66,1	4,55 (1H, dd, $J = 16,2$ Hz, H ^{a3})	1, 3a, 11a
		4,46 (1H, d, $J = 16,2$ Hz, H ^{b3})	
3a	157,0	-	
4a	140,4	-	
5	179,8	-	
5a	131,5	-	
6	126,5	7,86 (1H, dd, $J = 0,6$ Hz, 7,8 Hz)	5, 8, 9a
7	134,3	7,67 (1H, td, $J = 1,2$ Hz, 7,8 Hz)	
8	133,4	7,62 (1H, td, $J = 1,8$ Hz, 7,8 Hz)	
9	126,3	7,99 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 7,8 Hz)	8, 10
9a	131,7	-	
10	182,7	-	
10a	125,6	-	
11	34,7	5,33 (1H, d, $J = 0,6$ Hz)	1, 10, 3a, 4a, 10a, 11a, 1', 2'
11a	105,4	-	
1'	140,2	-	
4'	137,2	-	
2', 6'	128,0	7,35 (2H, d, $J = 7,8$ Hz)	2', 4', 6'
3', 5'	129,5	7,14 (2H, d, $J = 7,8$ Hz)	1', 3', 5'
1''	141,7	-	
2''	112,4	6,80 (1H, t, $J = 1,8$ Hz, 4,2 Hz)	
3''	160,8	-	
4''	113,9	7,03 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 8,4 Hz)	
5''	130,8	7,43 (1H, t, $J = 8,4$ Hz)	1'', 3''
6''	118,2	6,87 (1H, dd, $J = 1,2$ Hz, 7,8 Hz)	
OCH ₃	55,6	3,86 (3H, s, OCH ₃)	3''
CH ₃	21,1	2,29 (3H, s, CH ₃)	

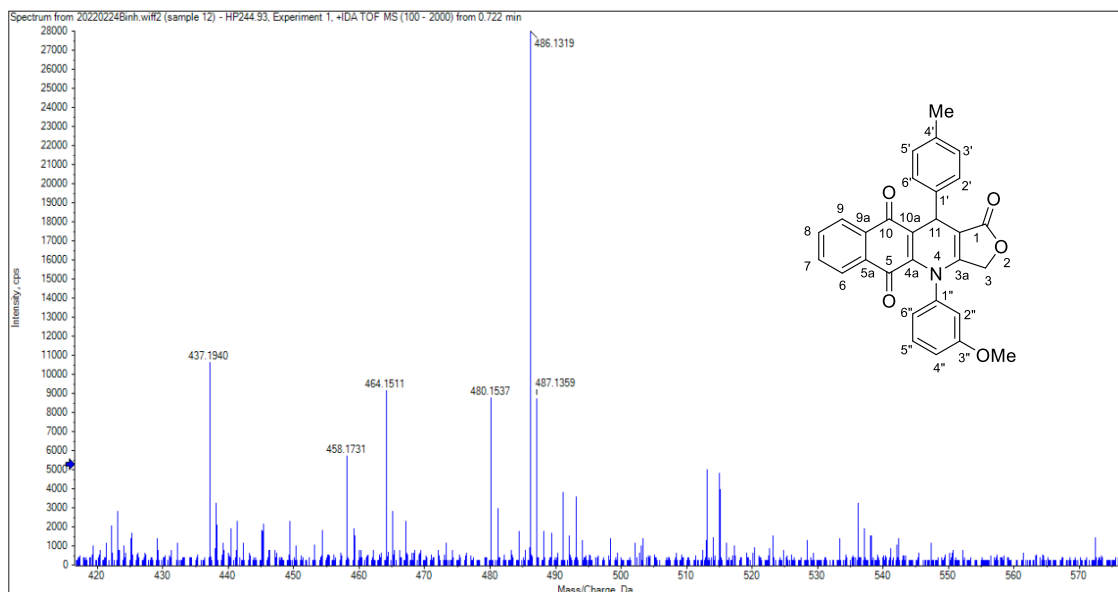


Hình 3.18. Phổ HMBC của hợp chất **160a**

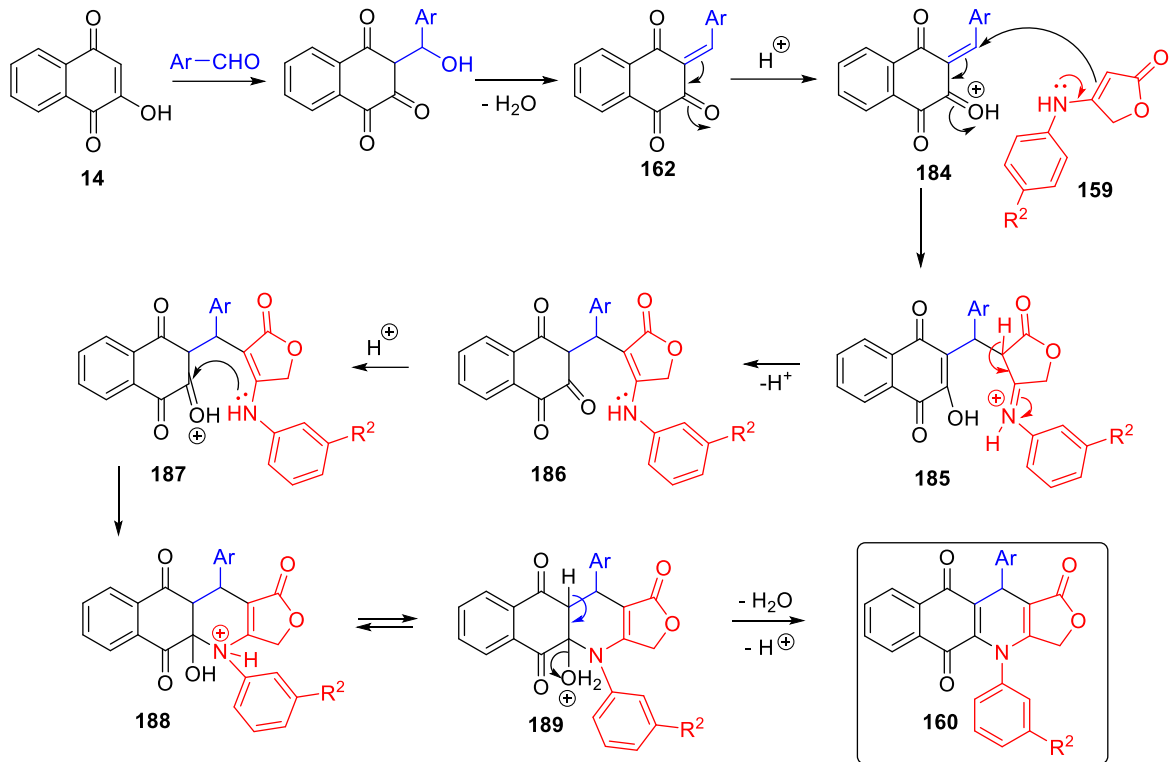


Hình 3.19. Phổ HSQC của hợp chất **160a**

Trên phổ khối phân giải cao của hợp chất **160a** (hình 3.20) tìm thấy mảnh m/z $[M+Na]^+$ 486,1319 phù hợp với khối lượng tính toán theo lý thuyết cho công thức phân tử $[C_{29}H_{21}NO_5Na]^+$ là 486,1312. Như vậy các dữ liệu phổ NMR và HRMS đã chứng minh cấu trúc của hợp chất **160a** là chính xác. Cấu trúc của các hợp chất khác cũng được khẳng định tương tự.



Hình 3.20. Phổ HRMS của hợp chất **160a**



Sơ đồ 3.11. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất **160**

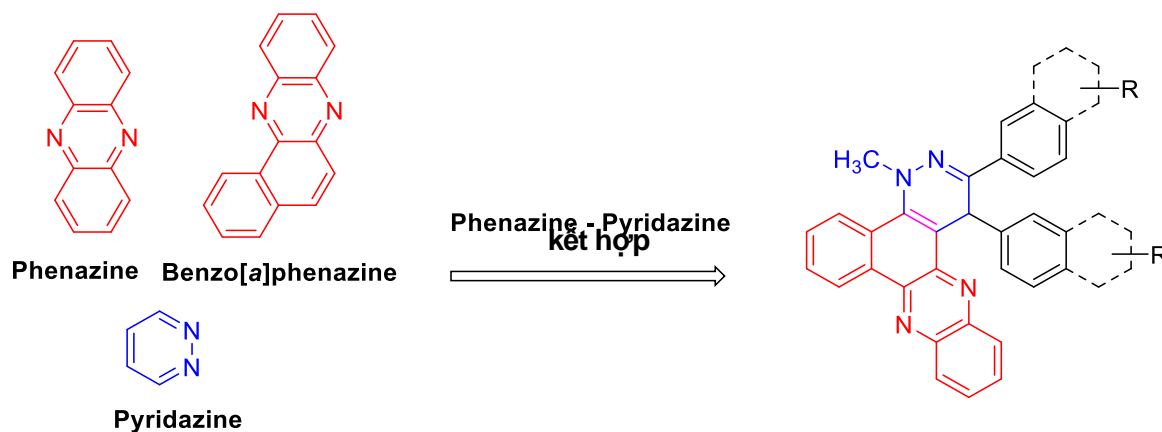
Cơ chế hình thành sản phẩm *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **160** được đề xuất theo sơ đồ 3.11. Đầu tiên, hợp chất 1,2,4-naphthalentriene **162** thu được thông qua quá trình ngưng tụ Knoevenagel của 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) với aldehyde **25** rồi khử nước. Ở bước tiếp theo, phản ứng cộng Michael giữa 4-(arylamino)furan-2(5*H*)-one **159** với hợp chất trung gian **184** đã tạo ra hợp chất trung gian **185**. Cuối cùng hợp chất **185** chuyển vị hydro [1,3], đóng vòng nội phân tử và khử nước tạo thành sản phẩm cuối cùng **160**.

Như vậy, chúng tôi đã tổng hợp thành công 17 hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **160a-q** mới đi từ các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm **25**, aniline/dẫn xuất aniline **158** và tetronic acid **156** với sự hỗ trợ của vi sóng. Hiệu suất phản ứng tổng hợp các hợp chất đạt 69-86%. Nhìn chung bản chất các nhóm thế không ảnh hưởng nhiều đến hiệu suất của phản ứng tổng hợp hợp chất **160**.

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

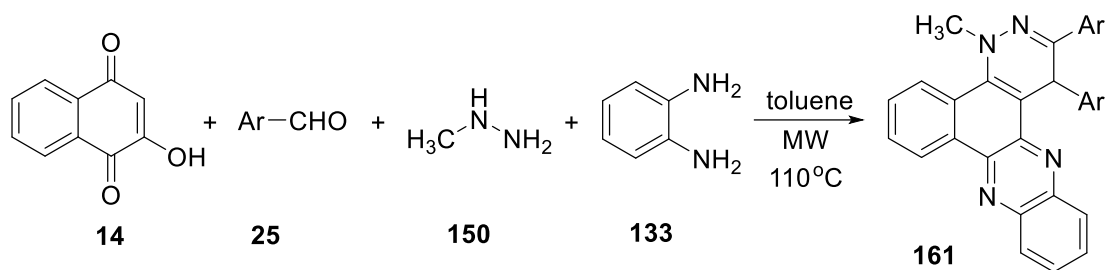
Phenazine là một nhóm hợp chất dị vòng nitơ quan trọng với nhiều hoạt tính sinh học lý thú như kháng sinh phổ rộng, diệt nấm và chống sốt rét, ức chế enzyme AChE, chống trầm cảm, chống viêm, chống đái tháo đường và kháng khuẩn [80-86]. Các hợp chất phenazine còn có khả năng ức chế tế bào ung thư, ức chế bệnh bạch cầu và các khối u rắn nhờ khả năng ổn định phức hợp phân cắt Top I - DNA và ức chế hoạt động ATPase của *h*TopII [87-90]. Bên cạnh đó, pyridazine là một nhóm quan trọng của các hợp chất đa vòng aza, thường là tiểu đơn vị cấu trúc của

nhều hợp chất có hoạt tính sinh học và dược phẩm. Trong những năm gần đây, hệ thống vòng pyridazine đã thu hút được sự quan tâm đáng kể của các nhà khoa học do tính ổn định cấu trúc, hoạt tính dược lý và các ứng dụng có lợi khác của chúng. Mặc dù dị vòng có gốc phenazine và pyridazine rất được quan tâm, nhưng việc kết hợp hai cấu trúc phenazine và pyridazine chưa được nghiên cứu nhiều [119]. Do đó, chúng tôi tiến hành phản ứng domino đa thành phần để tổng hợp các hợp chất mới có chứa khung benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của chúng.



Hình 3.21. Cấu trúc mục tiêu kết hợp khung phenazine và pyridazine

Chúng tôi đã tiến hành phản ứng domino bốn thành phần để tổng hợp các hợp chất dự kiến **161a-i** từ các hợp chất đơn giản và sẵn có, bao gồm 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde thơm hoặc dị vòng **25a-i**, methylhydrazine (**150**) và *o*-phenylenediamine (**133**) theo sơ đồ 3.12. Đầu tiên, 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde **25** và methylhydrazine (**150**) phản ứng với nhau trong dung môi toluen tạo thành các hợp chất benzo[*h*]cinnolin-5,6-dione **151**. Thực nghiệm cho thấy nếu khi có sự hỗ trợ của vi sóng, phản ứng diễn ra nhanh hơn. Khi đun hồi lưu bằng bếp từ ở nhiệt độ 110°C, phản ứng kết thúc sau khoảng 4 giờ. Còn nếu tiến hành phản ứng trong thiết bị phản ứng vi sóng, thời gian phản ứng chỉ cần 30 – 40 phút. Sau đó, chúng tôi tiếp tục cho thêm *o*-phenylenediamine (**133**) rồi tiếp tục phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong thiết bị phản ứng vi sóng và duy trì trong 2 – 3 giờ. Hỗn hợp dung dịch sau phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng rồi chiết bằng ethyl acetate và tinh chế bằng sắc ký cột thu được sản phẩm **161**. Hiệu suất các phản ứng sau khi tinh chế sản phẩm đạt từ 41 đến 63%. Nhìn chung hiệu suất của các phản ứng không phụ thuộc nhiều vào bản chất của các aldehyde. Kết quả tổng hợp các hợp chất **161a-i** được đưa ra trong bảng 3.11.



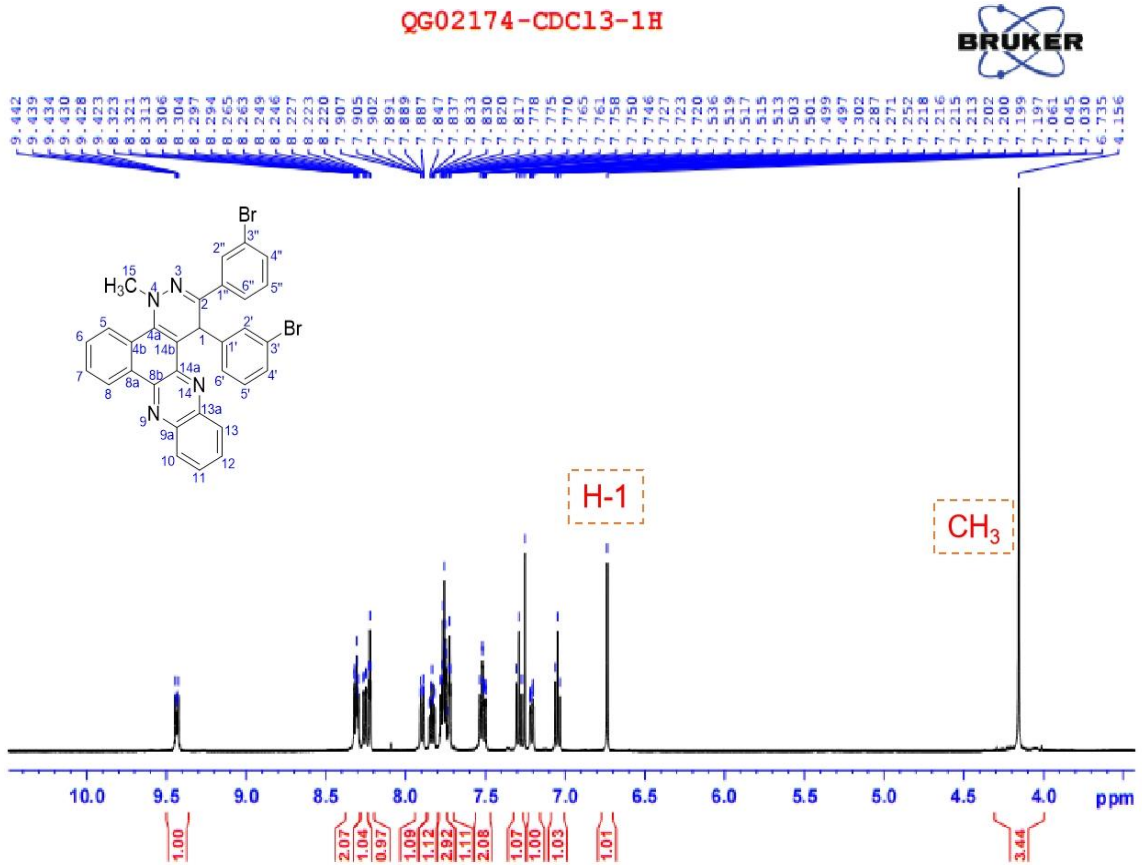
Sơ đồ 3.12. Tổng hợp các hợp chất **161**

Bảng 3.11. Các hợp chất **161a-i**

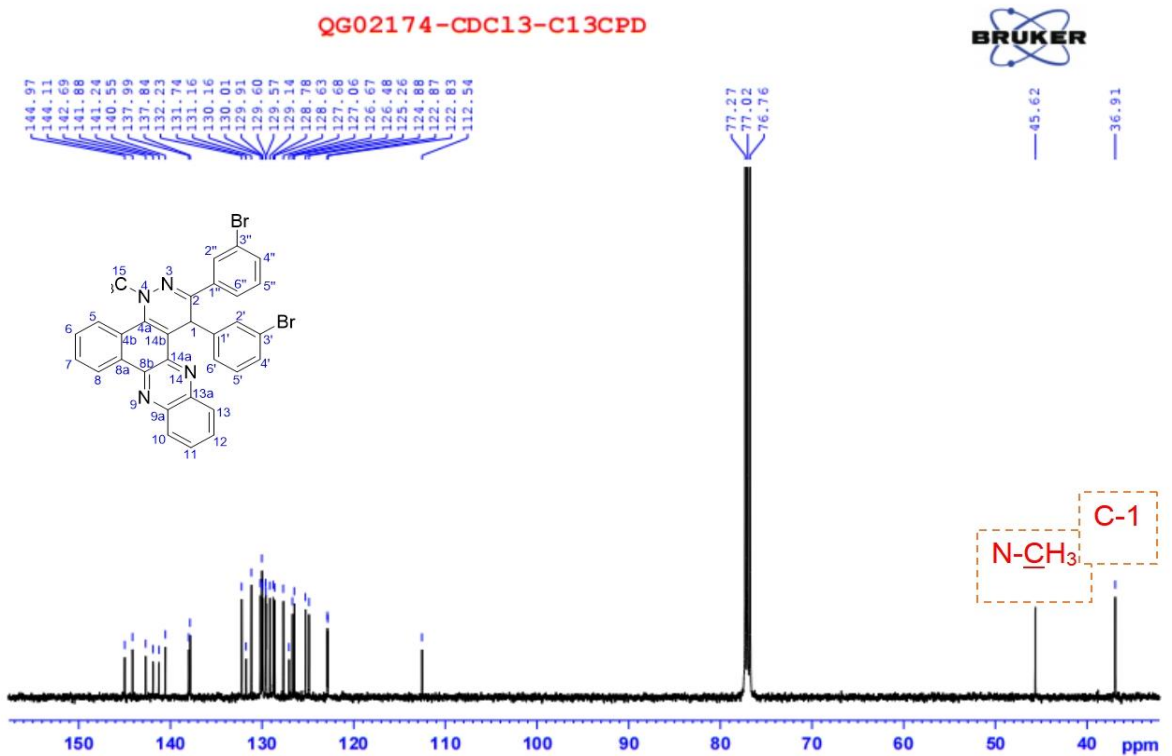
STT	Hợp chất	Ar	Hiệu suất (%)
1	161a	3-BrC ₆ H ₄	63
1	161b	C ₆ H ₅	52
3	161c	4-ClC ₆ H ₄	55
4	161d	4-BrC ₆ H ₄	60
5	161e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	48
6	161f	4-SO ₂ (CH ₃)C ₆ H ₄	41
7	161g	3-OMeC ₆ H ₄	57
8	161h	4-OMeC ₆ H ₄	50
9	161i	2-naphthyl	45

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-OMeC₆H₄, 2-NO₂-5-OHC₆H₃). Tuy nhiên, phản ứng của các aldehyde này với 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), methylhydrazine (**150**) và *o*-phenylenediamine (**133**) lại thu được sản phẩm chính là dihydrobenzo[*h*]cinnoline-5,6-dione thay vì hợp chất **161**. 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. Các hợp chất **161a-i** tổng hợp được chứng minh cấu trúc bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, NMR và HRMS.

Trên phổ ¹H NMR của hợp chất **161a** (hình 3.22) xuất hiện tín hiệu singlet tại δ_H 4,16 ppm đặc trưng cho 3 proton của nhóm methyl (CH₃-N) và tín hiệu singlet tại δ_H 6,74 ppm đặc trưng của proton H-1. Ngoài ra có tín hiệu của 16 proton của vòng naphthoquinone, vòng phenazine và hai vòng thơm xuất hiện chồng lẫn nhau ở vùng trường thấp từ δ_H 9,44 ppm đến 7,05 ppm.

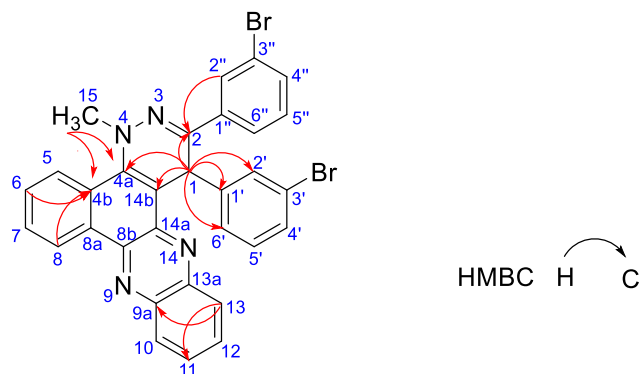


Hình 3.22. Phổ ^1H NMR của hợp chất **161a**



Hình 3.23. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **161a**

Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **161a** (hình 3.23) xuất hiện đủ tín hiệu của 31 nguyên tử carbon, trong đó có các tín hiệu đặc trưng cho nguyên tử carbon no ở vị trí C-1 tại 36,9 ppm (C-1) và nhóm methyl tại 45,6 ppm (N- CH_3). Các nguyên tử carbon liên kết trực tiếp với các nguyên tử nitơ trong vòng phenazine và pyridazine có độ dịch chuyển trong khoảng 144,1 đến 138,0 ppm. Kết quả phân tích phổ HMBC và HSQC được trình bày trong bảng 3.12 giúp khẳng định chính xác cấu trúc dự kiến và quy kết đầy đủ các tín hiệu proton và carbon trên phổ NMR. Các tương tác chính trong phổ HMBC cũng được biểu diễn trong hình 3.24.

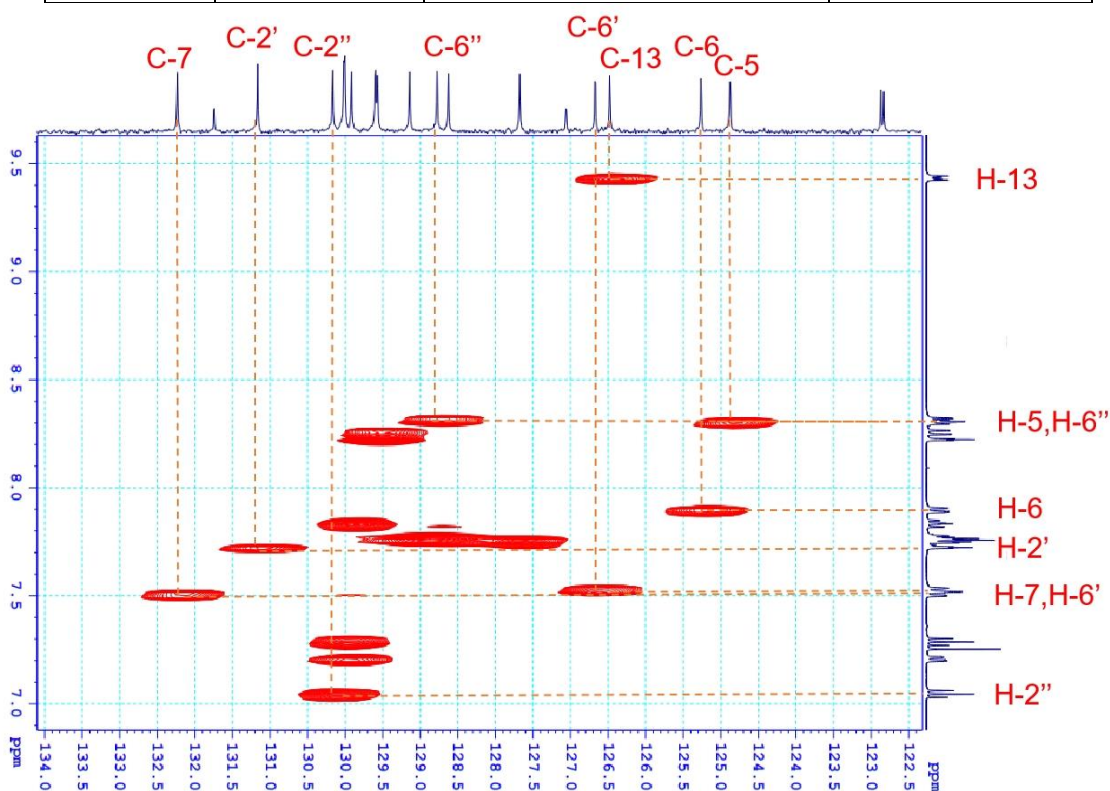


Hình 3.24. Cấu trúc hóa học của hợp chất **161a** và các tương tác chính trong phổ HMBC

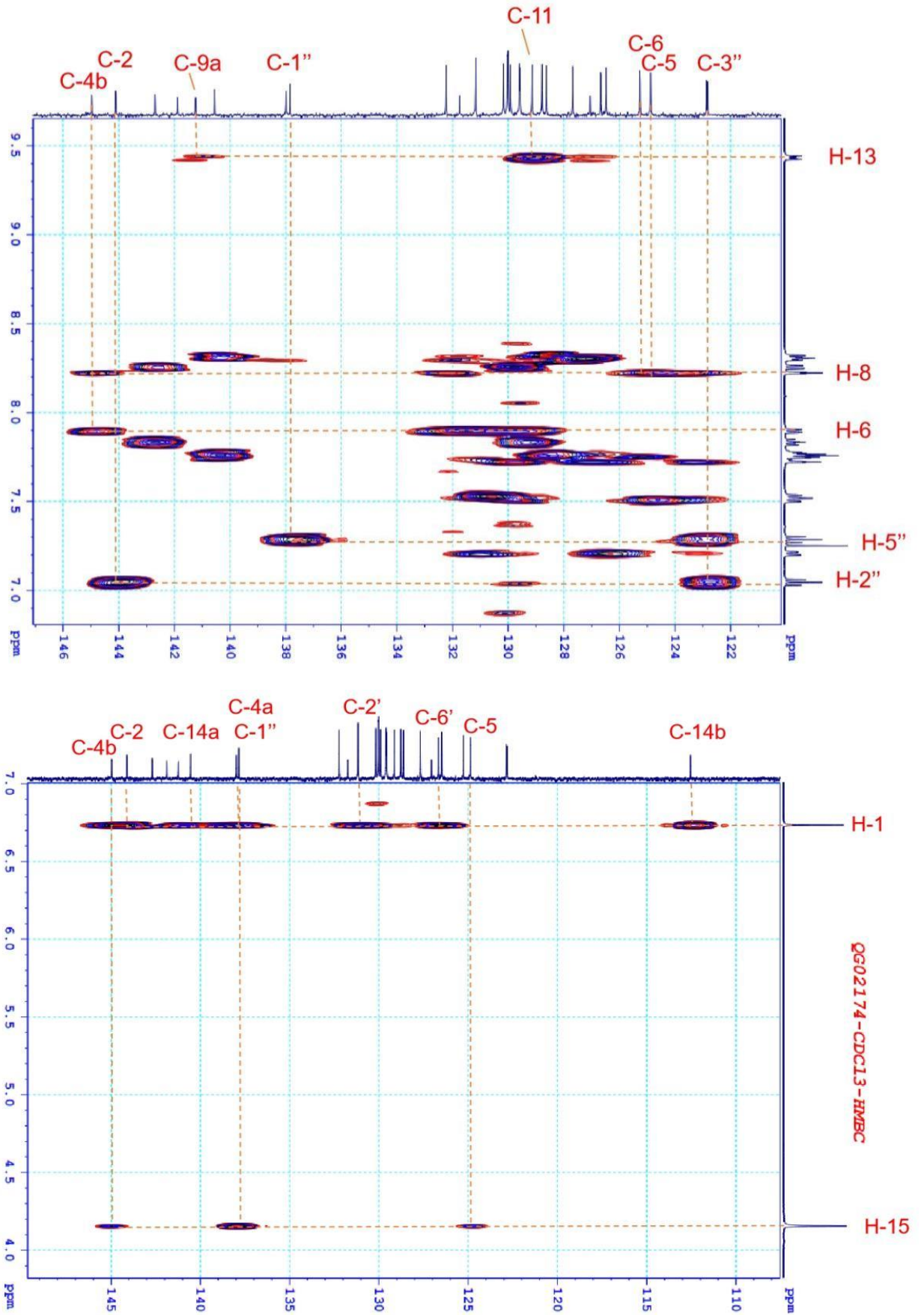
Bảng 3.12. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **161a**

C	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm); mult,	Tương tác chính trên phổ HMBC (H \rightarrow C)
1	36,9	6,74 (1H, s, H-1)	2, 1', 2', 6', 4a, 14a, 14b
2	144,1	-	
4a	138,0	-	
4b	145,0	-	
5	124,9	8,32-8,29 (2H, m)	
6	125,3	7,90 (1H, d, $J = 8,0$)	4b, 6
7	132,2	7,51 (2H, t, $J = 8,5$ Hz)	
8	129,6	8,22 (1H, t, $J = 2,0$ Hz)	4b, 5, 6
8a	131,7	-	
8b	141,9	-	
9a	141,2	-	
10	129,6	8,26 (1H, d, $J = 8,0$ Hz)	

11	129,1	7,78-7,74 (3H, m)	
12	129,9	7,83 (1H, t, $J = 8,0$ Hz)	
13	126,5	9,44-9,42 (1H, <i>m</i>)	9a, 11
13a	142,7	-	
14a	141,9	-	
14b	112,5	-	
15	45,6	4,16 (3H, s, H-15)	4b, 4a, 5
1'	140,6	-	
2'	131,2	7,72 (1H, t, $J = 2,0$ Hz)	
3'	122,8	-	
4'	130,0	7,20 (1H, d, $J = 8,5$ Hz)	
5'	128,6	7,78-7,74 (3H, m)	
6'	126,7	7,51 (2H, t, $J = 8,5$ Hz)	
1''	137,8	-	
2''	130,2	7,05 (1H, t, $J = 8,0$ Hz)	2
3''	122,9	-	
4''	127,7	7,78-7,74 (3H, m)	
5''	130,0	7,29 (1H, t, $J = 8,0$ Hz)	1'', 3''
6''	128,8	8,32-8,29 (2H, m)	



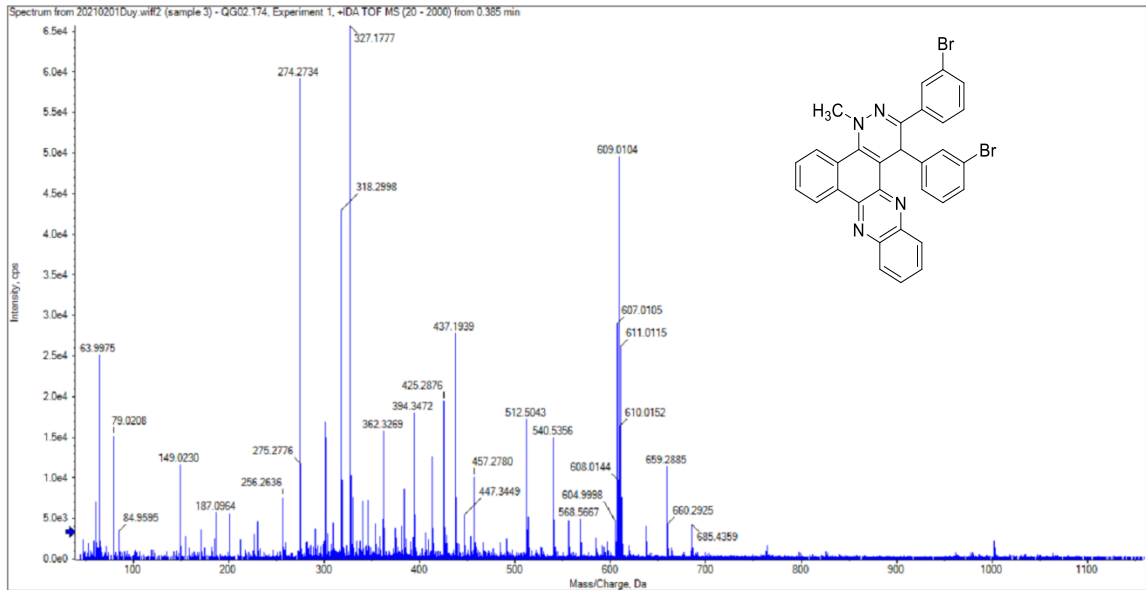
Hình 3.25. Phổ HSQC của hợp chất **161a**



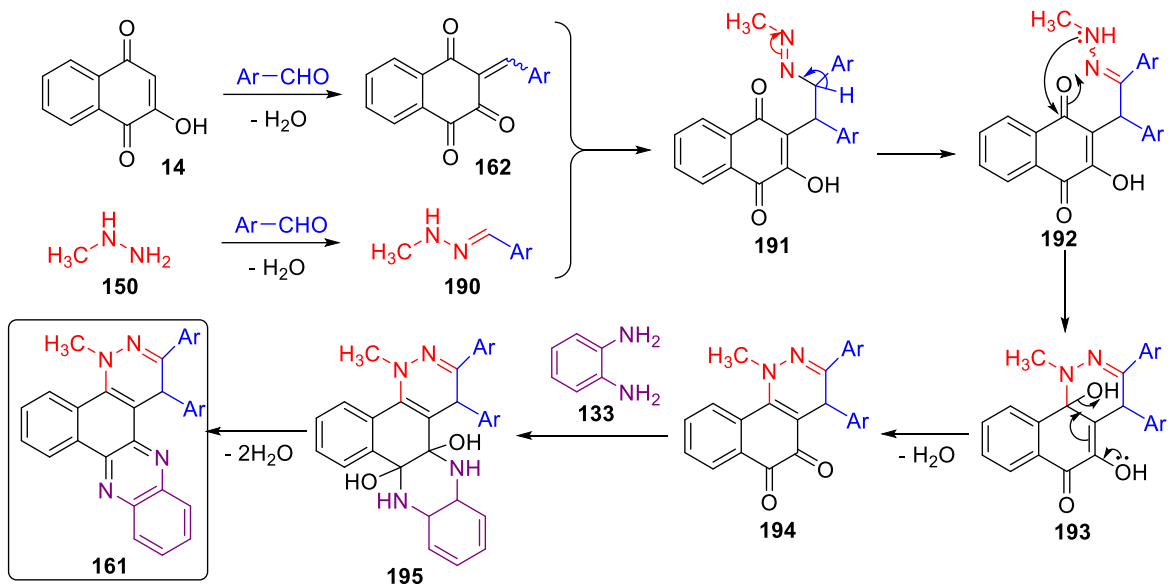
Hình 3.26. Phổ HMBC của hợp chất **161a**

Trên phổ khối phân giải cao của hợp chất **161a** (hình 3.27) có mảnh m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 609,0104 phù hợp với khối lượng tính toán theo lý thuyết cho công thức

phân tử $[C_{31}H_{21}Br_2N_4]^+$ là 609,0107. Như vậy các dữ liệu phổ NMR và HRMS đã chứng minh cấu trúc của hợp chất **161a** là chính xác. Cấu trúc của các hợp chất khác cũng được khẳng định tương tự.



Hình 3.27. Phổ HRMS của hợp chất **161a**



Sơ đồ 3.13. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất **161**

Cơ chế hình thành sản phẩm **161** được đề xuất theo sơ đồ 3.13. Đầu tiên xảy ra quá trình ngưng tụ Knoevenagel tạo thành hợp chất 1,2,4-naphthalenetrione **162** từ 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**) và aldehyde **25**. Song song với quá trình này là sự tạo thành hydrazone **190** từ methylhydrazine (**150**) và aldehyde **25** sau khi tách nước. Hợp chất **162** đóng vai trò như tác nhân electrophile trong phản ứng cộng Michael với hợp chất **190** cho sản phẩm trung gian **191**. Nguyên tử carbon C-4 trong hợp chất **191** dễ dàng nhận cặp electron từ nhóm amine (-NH-) để tạo thành sản phẩm trung gian **193** và tiếp tục chuyển thành hợp chất **194** thông qua quá trình

loại nước. Cuối cùng, các hợp chất **194** phản ứng với *o*-phenylenediamine (**133**), rồi loại nước tạo thành sản phẩm **161**.

Như vậy, bằng phản ứng domino bốn thành phần, chúng tôi đã tổng hợp thành công 9 hợp chất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **161a-i** mới đi từ các nguyên liệu đầu là 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**14**), aldehyde **25**, methylhydrazine (**150**) và *o*-phenylenediamine (**133**) trong dung môi toluene. Hiệu suất phản ứng tổng hợp các hợp chất đạt 41-60%.

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

Như đã nghiên cứu trong phần tổng quan, các hợp chất dị vòng quinone thường có hoạt tính sinh học lý thú như kháng viêm, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng vi rút và đặc biệt là hoạt tính chống ung thư. Do đó, chúng tôi đã tiến hành khảo sát hoạt tính sinh học của các hợp chất được tổng hợp. Các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157**, *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **160** và benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **161** được lựa chọn tiến hành thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* đối với các dòng tế bào ung thư ở người gồm 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 chuẩn ellipticine.

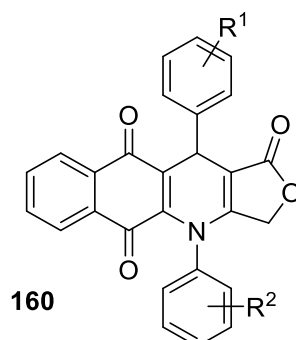
3.5.1. Kết quả đánh giá hoạt tính của các hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione

Hoạt tính gây độc tế bào của các *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **160a-q** mang vòng γ -butyrolactone mới được tổng hợp cũng được đánh giá *in vitro* đối với bốn dòng tế bào ung thư bao gồm ung thư biểu mô KB, ung thư gan HepG-2, ung thư phổi A549 và ung thư vú MCF-7. Kết quả chi tiết được trình bày trong bảng 3.13 cho thấy hợp chất **160d**, **160h**, **160i** và **160l-p** có giá trị IC₅₀ từ thấp đến trung bình đối với các dòng tế bào được đánh giá (IC₅₀ < 18 μ M) ngoại trừ hợp chất **160i** không thể hiện hoạt động đáng kể đối với dòng tế bào KB. Các hợp chất **160i**, **160n** và **160p** gây độc đối với các tế bào HepG2 và MCF-7 tương tự như ellipticine với IC₅₀ < 2 μ M. Các hợp chất **160d** và **160l** thể hiện hoạt tính ức chế cao đối với dòng tế bào HepG2 với IC₅₀ = 2,22 và 2,97 μ M tương ứng.

Đánh giá sơ bộ về mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR) của các hợp chất được tổng hợp **160a-p** cho thấy việc đưa các nhóm thế R² là methoxy và nitro tại vị trí C-3 vào nhóm *N*-aryl làm giảm đáng kể hoạt tính gây độc tế bào. Hơn nữa, việc đưa các nhóm thế R¹ là gốc aryl đã làm tăng đáng kể hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất thu được trên đối với các dòng tế bào ung thư được nghiên cứu. 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 .

Bảng 3.13. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[g]quinoline-5,10-dione **160a-q**

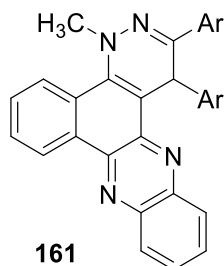


TT	Hợp chất	Ar	R ²	IC ₅₀ (μM)				
				KB	HepG2	A549	MCF-7	Hek-293
1	160a	4-Me	3-OMe	> 20	15,75 ± 1,08	> 20	> 20	–
2	160b	4-Br	3-OMe	> 20	> 20	> 20	> 20	–
3	160c	4-CF ₃	3-OMe	> 20	> 20	> 20	> 20	–
4	160d	H	3-OMe	14,97 ± 1,11	2,22 ± 0,22	11,26 ± 0,65	9,21 ± 0,33	3,87 ± 0,15
5	160e	4-Me	3-NO ₂	> 20	> 20	> 20	> 20	–
6	160f	4-Br	3-NO ₂	> 20	> 20	> 20	> 20	–
7	160g	4-CF ₃	3-NO ₂	> 20	> 20	13,48 ± 0,94	> 20	–
8	160h	H	3-NO ₂	17,22 ± 1,08	12,91 ± 1,08	6,13 ± 0,32	10,39 ± 0,47	–
9	160i	3-OMe	3-NO ₂	> 20	1,23 ± 0,10	16,17 ± 1,01	1,98 ± 0,30	37,89 ± 4,00
10	160j	3-NO ₂	3-NO ₂	> 20	> 20	7,75 ± 0,29	> 20	–
11	160k	4-Me	H	> 20	> 20	> 20	> 20	–
12	160l	4-Br	H	11,03 ± 1,79	2,97 ± 0,30	11,25 ± 0,70	9,23 ± 0,42	10,15 ± 0,58
13	160m	4-CF ₃	H	16,41 ± 1,03	9,12 ± 0,68	9,31 ± 0,72	8,30 ± 0,51	15,13 ± 1,00
14	160n	H	H	8,79 ± 0,36	0,95 ± 0,12	9,08 ± 0,36	0,91 ± 0,12	10,33 ± 1,54
15	160o	3-OMe	H	12,99 ± 0,62	7,07 ± 0,33	12,32 ± 0,82	11,16 ± 1,11	11,47 ± 1,12
16	160p	3-NO ₂	H	5,79 ± 0,22	0,63 ± 0,02	7,23 ± 0,32	0,81 ± 0,19	4,96 ± 0,36
17	160q	4-Cl	H	> 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

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

Kết quả thử nghiệm gây độc tế bào ung thư của các dẫn xuất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **161a-i** được trình bày chi tiết trong các bảng 3.14 cho thấy các hợp chất có nhóm thế -Cl, -Br, -NO₂ (**161a, c, d, e**) không thể hiện hoạt tính đối với cả bốn dòng tế bào ung thư, trong khi hợp chất **161f** có nhóm -SO₂CH₃ cũng chỉ thể hiện hoạt tính yếu đối với các dòng tế bào KB, HepG2 và MCF-7 với các giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 44 đến 63 μM. Các hợp chất có nhóm methoxy -OCH₃ ở vòng aryl (**161g-h**) cho thấy hoạt tính ức chế cao hơn so với các hợp chất **161a-f**. Đặc biệt, hợp chất **161h** (Ar = 4-OMeC₆H₅) và hợp chất **161b** (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.

Bảng 3.14. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*] phenazine **161a-i**



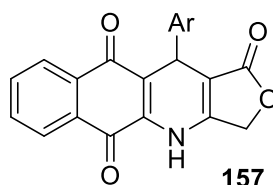
TT	Hợp chất	Ar	IC ₅₀ (μM)				
			KB	HepG2	SK-Lu-1	MCF-7	Hek-293
1	161a	3-BrC ₆ H ₄	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
2	161b	C ₆ H ₅	19,41 ± 0,40	10,48 ± 0,20	18,55 ± 0,25	22,04 ± 0,50	> 100
3	161c	4-ClC ₆ H ₄	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
4	161d	4-BrC ₆ H ₄	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
5	161e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
6	161f	4-SO ₂ (CH ₃)C ₆ H ₄	62,48 ± 1,80	44,68 ± 1,03	> 100	62,74 ± 1,17	> 100
7	161g	3-OMeC ₆ H ₄	64,41 ± 0,80	36,32 ± 0,27	55,96 ± 1,06	70,66 ± 1,49	> 100
8	161h	4-OMeC ₆ H ₄	16,70 ± 0,34	14,62 ± 0,15	18,25 ± 0,23	21,83 ± 0,19	73,44 ± 1,34
9	161i	2-naphthyl	> 100	81,42 ± 0,94	> 100	> 100	> 100
Ellipticine			1,26 ± 0,05	1,34 ± 0,04	1,83 ± 0,05	2,48 ± 0,05	6,58 ± 0,04

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 lạnh tính (Hek-293). Kết quả cho thấy tất cả các hợp chất **161a-i** thể hiện độc tính thấp đối với các tế bào Hek-293.

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

Các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone nhóm nghiên cứu tổng hợp cũng được đánh giá về khả năng gây độc tế bào đối với các dòng tế bào tương tự. Kết quả chi tiết được trình bày ở các bảng 3.15, 1.16 và 1.17 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 $IC_{50} < 2,5 \mu M$.

Bảng 3.15. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157a-p**



TT	Hợp chất	Ar	IC ₅₀ (μM)				
			KB	HepG2	SK-Lu-1	MCF-7	Hek-293
1	157a	4-BrC ₆ H ₄	2,14 ± 0,11	1,50 ± 0,01	0,45 ± 0,01	> 2,50	8,27 ± 0,14
2	157b	4-FC ₆ H ₄	2,16 ± 0,07	0,44 ± 0,01	0,28 ± 0,03	> 2,50	5,35 ± 0,21
3	157c	2-FC ₆ H ₄	1,19 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,28 ± 0,01	> 2,50	10,30 ± 0,10
4	157d	4-ClC ₆ H ₄	1,46 ± 0,01	1,35 ± 0,01	0,50 ± 0,01	> 2,50	5,89 ± 0,12
5	157e	4-CF ₃ C ₆ H ₄	0,80 ± 0,01	1,24 ± 0,01	0,51 ± 0,01	> 2,50	7,59 ± 0,17
6	157f	4-OMeC ₆ H ₄	0,88 ± 0,02	2,06 ± 0,02	0,88 ± 0,05	> 2,50	8,17 ± 0,04
7	157g	3-OMe-4-OHC ₆ H ₃	1,90 ± 0,02	0,41 ± 0,01	0,41 ± 0,01	> 2,50	1,41 ± 0,01
8	157h	1-naphthyl	> 2,50	> 2,50	> 2,50	> 2,50	14,68 ± 0,12
9	157i	2-naphthyl	> 2,50	1,68 ± 0,07	1,02 ± 0,05	> 2,50	7,61 ± 0,05
10	157j	3-OMeC ₆ H ₄	1,23 ± 0,01	0,46 ± 0,01	< 0,040	> 2,50	9,35 ± 0,44
11	157k	3-BrC ₆ H ₄	1,71 ± 0,07	< 0,036	< 0,036	> 2,50	7,20 ± 0,05
12	157l	3-NO ₂ C ₆ H ₄	1,16 ± 0,01	< 0,039	< 0,039	2,19 ± 0,02	1,47 ± 0,04
13	157m	C ₆ H ₅	1,54 ± 0,01	< 0,044	< 0,044	1,98 ± 0,04	1,34 ± 0,01
14	157n	4-MeC ₆ H ₄	> 2,50	2,24 ± 0,01	1,65 ± 0,03	> 2,50	21,59 ± 0,40
15	157o	2-NO ₂ C ₆ H ₄	2,34 ± 0,26	> 2,50	2,22 ± 0,04	> 2,50	9,95 ± 0,01
16	157p	3-oxo-1,3-dihydro benzo furan-5-yl	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 podophyllotoxin-naphthoquinone **157q-x**

TT	Hợp chất	Ar	IC ₅₀ (μM)				
			KB	HepG2	A549	MCF-7	Hek-293
1	157q	2-F-4-OMeC ₆ H ₃	2,54 ± 0,01	3,13 ± 0,01	4,42 ± 0,01	2,65 ± 0,01	21,87 ± 0,01
2	157r	3-F-4-OMeC ₆ H ₃	2,36 ± 0,01	3,24 ± 0,01	1,13 ± 0,07	3,43 ± 0,03	10,04 ± 0,10
3	157s	2,6-F ₂ -4-OMeC ₆ H ₂	> 5,00	> 5,00	> 5,00	> 5,00	40,06 ± 0,21
4	157t	2-CF ₃ -4-OMeC ₆ H ₃	> 5,00	> 5,00	> 5,00	> 5,00	21,91 ± 0,26
5	157u	2-F-4-OHC ₆ H ₃	1,86 ± 0,03	> 5,00	1,82 ± 0,01	2,69 ± 0,03	1,54 ± 0,14
6	157v	4-(4-fluoro phenoxy)C ₆ H ₄	0,60 ± 0,01	1,05 ± 0,03	> 5,00	2,12 ± 0,04	3,68 ± 0,02
7	157x	4-OCF ₃ C ₆ H ₄	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

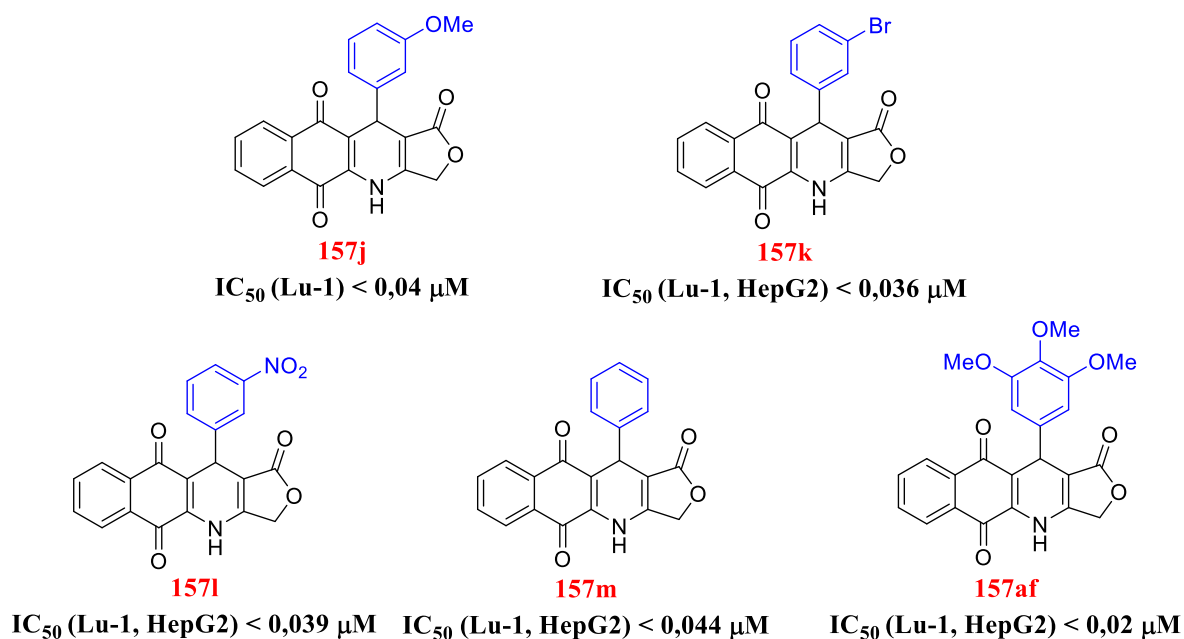
Bảng 3.17. Kết quả đánh giá gây độc tế bào của các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157aa-ah**

TT	Hợp chất	Ar	IC ₅₀ (μM)				
			KB	HepG2	A549	MCF-7	Hek-293
1	157aa	2-OHC ₆ H ₄	0,57 ± 0,02	0,63 ± 0,02	0,43 ± 0,01	1,61 ± 0,03	2,03 ± 0,06
2	157ab	4-OHC ₆ H ₄	4,04 ± 0,01	7,55 ± 0,02	1,59 ± 0,03	2,23 ± 0,06	6,46 ± 0,15
3	157ac	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2,76 ± 0,09	5,57 ± 0,19	1,12 ± 0,04	2,95 ± 0,09	7,17 ± 0,16
4	157ad	4-CNC ₆ H ₄	4,15 ± 0,12	18,84 ± 0,49	2,03 ± 0,05	16,27 ± 0,41	> 20
5	157ae	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	0,52 ± 0,02	0,53 ± 0,02	1,10 ± 0,02	2,28 ± 0,07	2,23 ± 0,08
6	157af	3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,62 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,03 ± 0,01
7	157ag	pyridin-3-yl	0,62 ± 0,01	23,23 ± 0,42	0,61 ± 0,02	1,96 ± 0,04	1,81 ± 0,05
8	157ah	5-Br-pyridin-2-yl	33,08 ± 1,00	> 50	15,97 ± 0,52	13,70 ± 0,41	> 20
Ellipticine			1,15 ± 0,01	1,51 ± 0,05	1,60 ± 0,02	1,82 ± 0,03	6,18 ± 0,11

Kết quả thử nghiệm cho thấy, nhiều hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157** tổng hợp được cho thấy hoạt tính ức chế tế bào ung thư cao hơn so với hoạt tính của ellipticine tham chiếu. Đặc biệt, các hợp chất **157j** (Ar = 3-OMeC₆H₄), **157k** (Ar = 3-BrC₆H₄), **157l** (Ar = 3-NO₂C₆H₄), **157m** (Ar = C₆H₅) và **157af** (Ar = 3,4,5-(OMe)₃C₆H₂) được phát hiện là chất chống ung thư mạnh nhất trong dãy chất với IC₅₀ < 40 nM chống lại tế bào HepG2, SK-Lu-1 hoặc KB. Các hợp chất **157h** (Ar = 1-naphthyl), **157s** (Ar = 2,6-F₂-4-OMeC₆H₂), **157t** (Ar = 2-CF₃-4-OMeC₆H₃), **157ah** (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 IC₅₀ > 2,50 μM. Nhìn chung, các hợp chất **157a-x**, **157aa-ah** có khả năng gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư MCF-7 yếu hơn so với các dòng tế bào ung thư khác. 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 tất cả các hợp chất **157a-x**, **157aa-ah** (ngoại trừ **157af**) thể hiện độc tính thấp đối với các tế bào Hek-293 với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 1,08 μM đến > 20 μM. Đánh giá sơ bộ về mối quan hệ cấu trúc – hoạt động (SAR) của các hợp chất tổng hợp **157a-x**, **157aa-ah** này cho thấy việc đưa gốc naphthoquinone vào vòng B và giữ vòng γ-butylrolactone D của khung 4-aza-podophyllotoxin đã cải thiện đáng kể các đặc tính chống ung thư nhưng không quan sát thấy ảnh hưởng lớn của các nhóm aryl đối với hoạt tính gây độc tế bào của hợp chất. Sự thay đổi các nhóm thế trên các gốc aryl cũng như các dị vòng không làm thay đổi đáng kể hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất thu được trên các dòng tế bào nghiên cứu.

Qua kết quả thử nghiệm đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của 3 dãy hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157**, *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **160** và benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **161** cho thấy, nhìn chung các hợp chất có chứa khung podophyllotoxin-naphthoquinone với vòng γ-butylrolactone có khả năng gây độc tế bào tốt, đặc biệt là các hợp chất có chứa nhóm thế ở vị trí meta thuộc vòng aryl. Các hợp chất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **161** có hoạt tính gây độc tế bào yếu hơn, chỉ ở mức trung bình. Khi thay thế nguyên tử hydro gắn với nguyên tử nitơ của các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157** bằng các nhóm thế aryl tạo thành các hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **160** thì hoạt tính gây độc tế bào giảm đi.

Các hợp chất **157i**, **157j**, **157k**, **157l** và **157af** có hoạt tính gây độc tế bào ung thư tốt nhất với giá trị IC₅₀ đối với một số dòng tế bào ung thư nhỏ hơn 50 nM. Cấu trúc phân tử và hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất này được đưa ra trong hình 3.28.



Hình 3.28. Cấu trúc phân tử và hoạt tính gây độc tế bào của một số hợp chất **157**

Để làm rõ hơn về cơ chế tác dụng của các hợp chất gây độc tế bào mạnh, hai hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157j** và **157k** đã được nghiên cứu thêm về ảnh hưởng của chúng đến quá trình apoptosis và khả năng ức chế sự trùng hợp tubulin. Các thí nghiệm được thực hiện tại phòng thí nghiệm Hóa sinh hữu cơ, Viện Hóa học, mô phỏng docking được thực hiện tại trường Đại học Dược Hà Nội.

Apoptosis là một quá trình chết theo chương trình của tế bào được lập trình xảy ra trong các sinh vật đa bào. Sự ức chế apoptosis làm giảm tốc độ chết của tế bào có thể dẫn đến nhiều loại bệnh như ung thư, bệnh tự miễn dịch, bệnh sung viêm và bệnh do nhiễm virút, ... Do vậy nhiều nhà khoa học hiện nay cũng đang nghiên cứu theo hướng sàng lọc các hoạt chất có khả năng điều trị ung thư theo cơ chế cảm ứng và kích hoạt quá trình apoptosis.

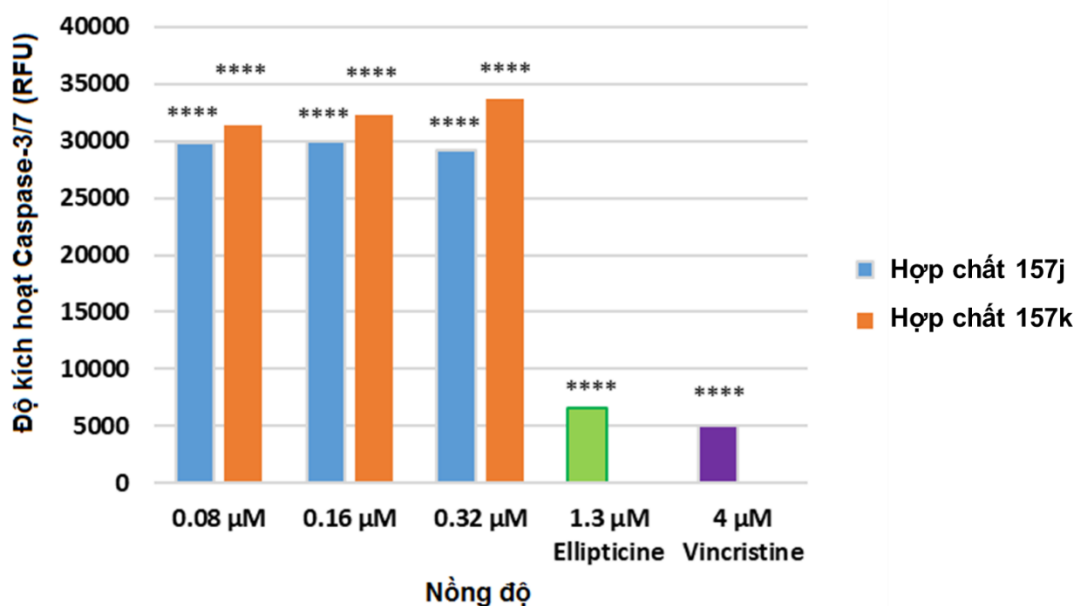
Sự bắt giữ phân bào của các tế bào khối u bằng các tác nhân nhắm mục tiêu tubulin thường liên quan đến quá trình apoptosis của tế bào. Vì các hợp chất **157j, k** có thể gây ra sự bắt giữ tế bào tại pha G2/M một cách hiệu quả, nên chúng tôi tiếp tục đánh giá tác dụng của chúng đối với quá trình apoptosis thông qua các kỹ thuật phân tích khác nhau, bao gồm đánh giá hoạt tính kích hoạt enzyme caspase-3/7, đánh giá hình thái tế bào và phân tích apoptosis bằng kỹ thuật flow cytometry sử dụng Annexin-V/PI.

❖ Đánh giá hoạt tính kích hoạt enzyme caspase-3/7

Caspase-3/7 là một enzyme thuộc họ caspase cần thiết cho quá trình apoptosis của tế bào, vì cơ chất của nó có thể điều chỉnh các thay đổi hình thái quan trọng trong quá trình tự hủy như thoái hóa DNA, ngưng tụ chất nhiễm sắc và chảy máu màng [120]. Kích hoạt được enzyme caspase-3/7 sẽ dẫn tới tế bào chết, đây là

một trong các cơ chế chính của các hợp chất điều trị ung thư hiện nay. Do đó, caspase-3/7 là chất đánh dấu cần thiết để đánh giá sự ảnh hưởng của các hợp chất được thử nghiệm đến quá trình apoptosis tế bào.

Do các hợp chất **157j, k** gây ra sự phân mảnh nhân và ngưng tụ chất nhiễm sắc nên tác dụng của các hợp chất này đối với việc kích hoạt caspase-3/7 trong các tế bào ung thư ở người Lu-1 đã được đánh giá ở các nồng độ khác nhau là 0,08 μM , 0,16 μM và 0,32 μM (Hình 3.29) và so sánh với Ellipticine và Vincristine.

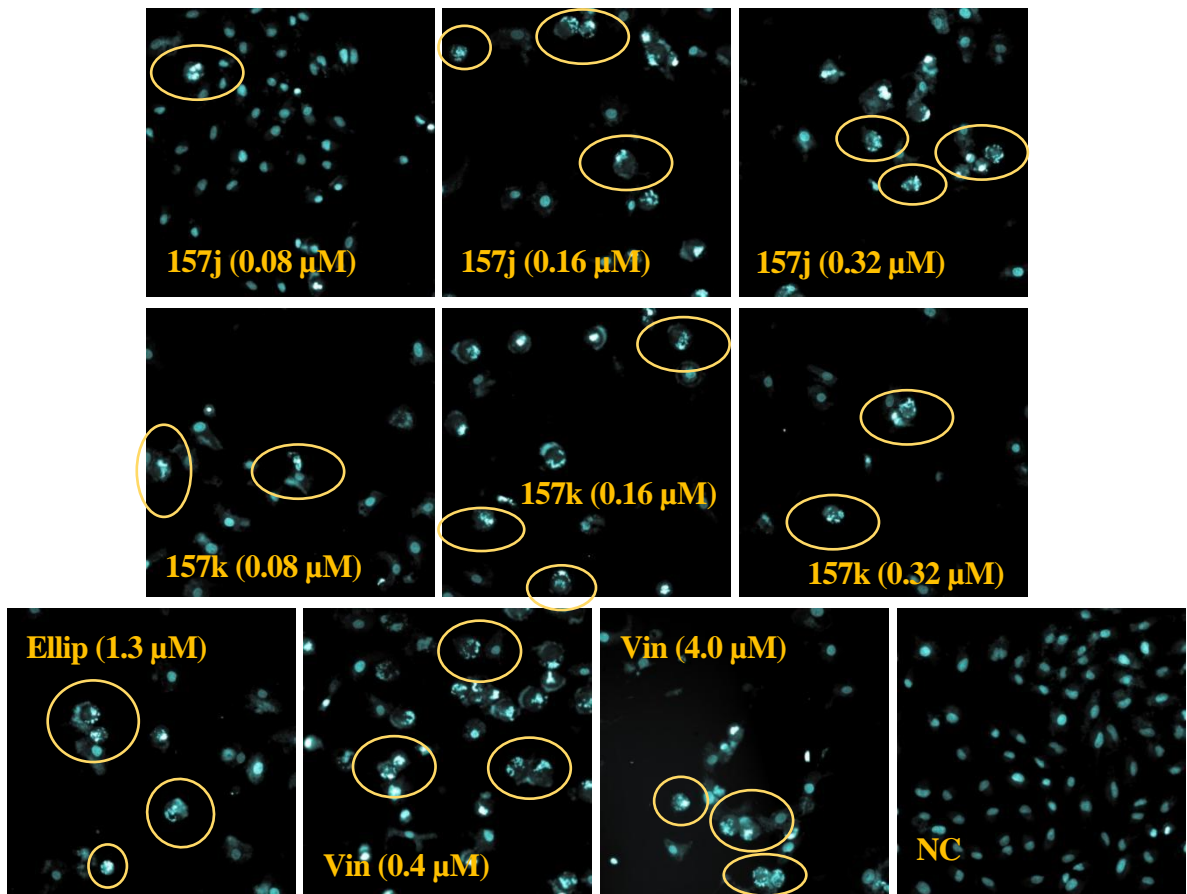


Hình 3.29. Ảnh hưởng của các hợp chất **157j, k** đến sự kích hoạt caspase-3/7

Kết quả thực nghiệm cho thấy việc sử dụng các hợp chất này với các nồng độ khác nhau dẫn đến sự thay đổi độ kích hoạt caspase. Đáng chú ý là các hợp chất **157j, k** thể hiện khả năng kích hoạt caspase-3/7 cao gấp 4-5 lần so với Ellipticine (1,3 μM). Điều đó khẳng định rằng các hợp chất này hoạt hóa enzyme caspase dẫn đến kích hoạt quá trình apoptosis của tế bào ung thư người SK-Lu-1 và ức chế tăng sinh tế bào.

❖ Đánh giá hình thái tế bào

Các tế bào được nhuộm bằng thuốc nhuộm Hoechst sau đó được quan sát bằng kính hiển vi huỳnh quang để phân biệt các tế bào sống, tế bào hoại tử, tế bào apoptosis sớm và muộn. Các tế bào khỏe mạnh thường có dạng hình cầu và DNA phân bố đều, còn các tế bào apoptosis thường có sự ngưng tụ chất nhiễm sắc và sự phân mảnh nhân.



Hình 3.30. Ảnh hiển vi quang học về những thay đổi theo chương trình tự hủy trong các tế bào Lu-1 được xử lý

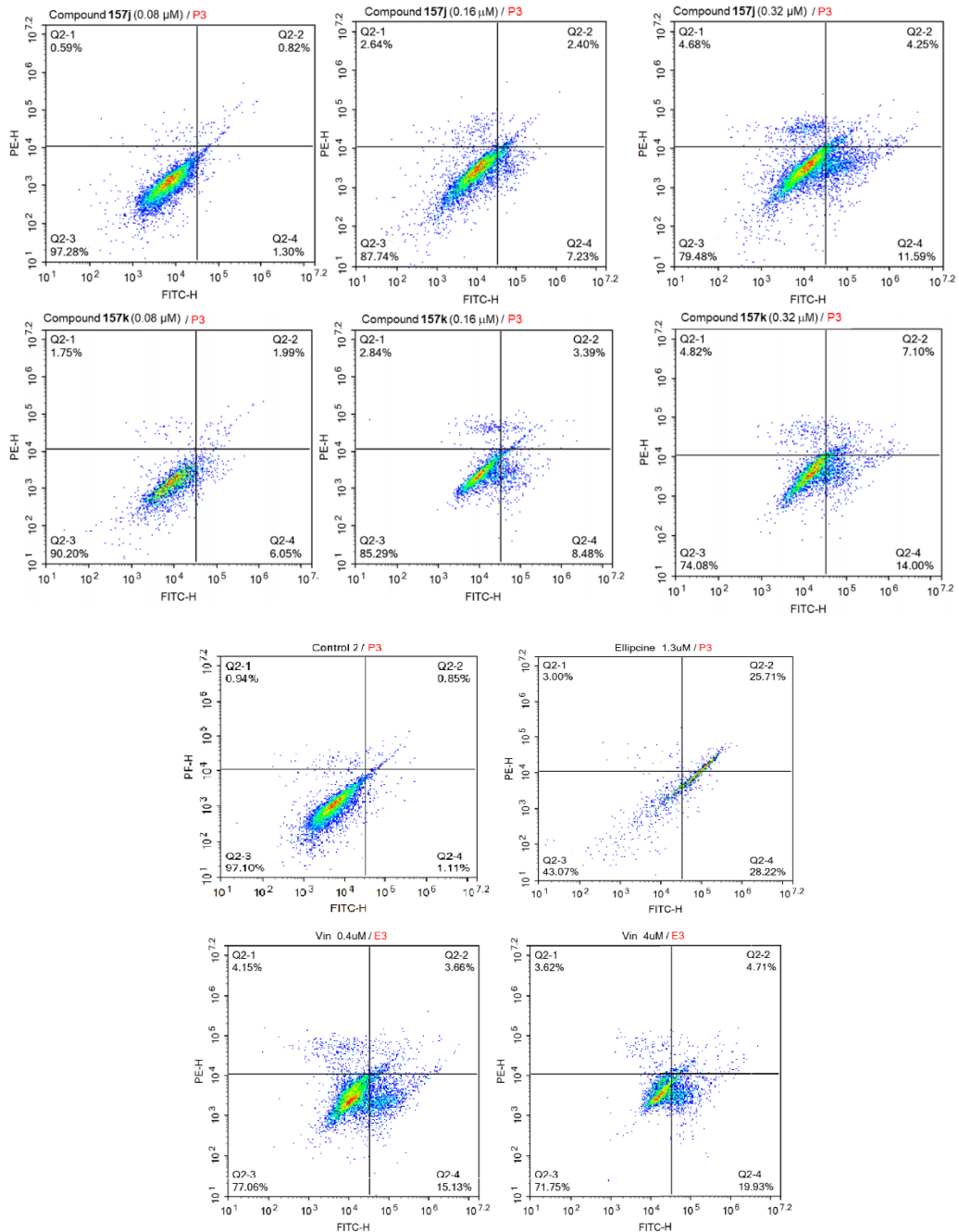
Kết quả ảnh hiển vi quang học ở hình 3.30 cho thấy các hạt nhân chủ yếu bị phân mảnh và nhuộm màu đậm hơn do sự ngưng tụ của chất nhiễm sắc. Điều này chứng tỏ các hợp chất **157j, k** gây ra những thay đổi đáng kể về hình thái tế bào bao gồm sự phân mảnh nhân và ngưng tụ chất nhiễm sắc - những dấu hiệu nổi bật của quá trình apoptosis của nhân tế bào [121, 122].

❖ *Phân tích apoptosis bằng kỹ thuật flow cytometry sử dụng Annexin-V/PI*

Annexin V là một protein liên kết phospholipid phụ thuộc Ca^{2+} , có ái lực cao với phosphatidylserine (PS – màng phospholipid) và liên kết với các tế bào có PS bộc lộ ra ngoài. Annexin V có thể liên hợp với các fluorophore hoặc biotin, việc liên hợp này có thể cung cấp tín hiệu để phân tích các tế bào đang trải qua quá trình apoptosis. Sự hình thành liên hợp bên ngoài PS xảy ra tại giai đoạn sớm hơn của quá trình apoptosis, nên phương pháp nhuộm Annexin V có thể xác định được quá trình apoptosis ở giai đoạn sớm hơn so với các thử nghiệm dựa trên những thay đổi ở nhân như phân mảnh DNA. Do đó, sử dụng kit Annexin V và PI/dead cell apoptosis[®] có thể đánh giá được sự ảnh hưởng của hợp chất **157j, k** ở các nồng độ khác nhau đến tỷ lệ apoptosis trong tế bào ung thư Lu-1 ở người. Các tế bào được xử lý bằng các mẫu có nồng độ khác nhau (0,08 μ M, 0,16 μ M, 0,32 μ M), đối chứng

âm và đối chứng dương (Ellipticine 1,3 μM , Vincristine 0,4 μM và 4 μM), sau đó thu hoạch và nhuộm bằng Annexin-V/PI trong 24 giờ.

Kết quả chi tiết được trình bày trong hình 3.31 và bảng 3.18 cho thấy cả hai hợp chất **157j, k** đều gây ra sự gia tăng tỷ lệ tế bào apoptosis theo sự tăng nồng độ chất thử nghiệm. Chẳng hạn, các tế bào được xử lý bằng hợp chất **157k** với các nồng độ 0,08 μM , 0,16 μM và 0,32 μM có tỉ lệ của các tế bào apoptosis lần lượt là 8,04%, 11,87% và 21,10%. Tỷ lệ này ở chất đối chứng chỉ là 1,96%. Một tỷ lệ nhỏ các tế bào chết thông qua con đường hoại tử có thể là các tế bào chết trong giai đoạn cuối của quá trình apoptosis [123].



Hình 3.31. Phân tích cảm ứng apoptosis trong các tế bào Lu-1.
(Các giai đoạn tế bào khác nhau: tế bào sống (Q3), apoptosis sớm (Q4), apoptosis muộn (Q2) và tế bào hoại tử (Q1))

Bảng 3.18. Tỷ lệ tế bào apoptosis

Mẫu	% tế bào hoại tử	% tế bào apoptosis sớm	% tế bào apoptosis muộn	% tổng số tế bào apoptosis
157j (0,08 μ M)	0,59	1,30	0,82	2,12
157j (0,16 μ M)	2,64	7,23	2,40	9,63
157j (0,32 μ M)	4,68	11,59	4,25	15,84
157k (0,08 μ M)	1,75	6,05	1,99	8,04
157k (0,16 μ M)	2,84	8,48	3,39	11,87
157k (0,32 μ M)	4,82	14,00	7,10	21,10
Đối chứng	0,94	1,11	0,85	1,96
Ellipticine (1,3 μ M)	3,00	28,22	25,71	53,93
Vincristin (0,4 μ M)	4,15	15,13	3,66	18,79
Vincristin (4,0 μ M)	3,62	19,93	4,71	24,64

Như vậy, các kết quả đánh giá hoạt tính kích hoạt enzyme caspase-3/7, đánh giá hình thái tế bào và phân tích apoptosis đã cho thấy rằng các hợp chất **157j, k** có khả năng kích hoạt quá trình apoptosis của tế bào ung thư người Lu-1 dẫn đến ức chế tăng sinh tế bào.

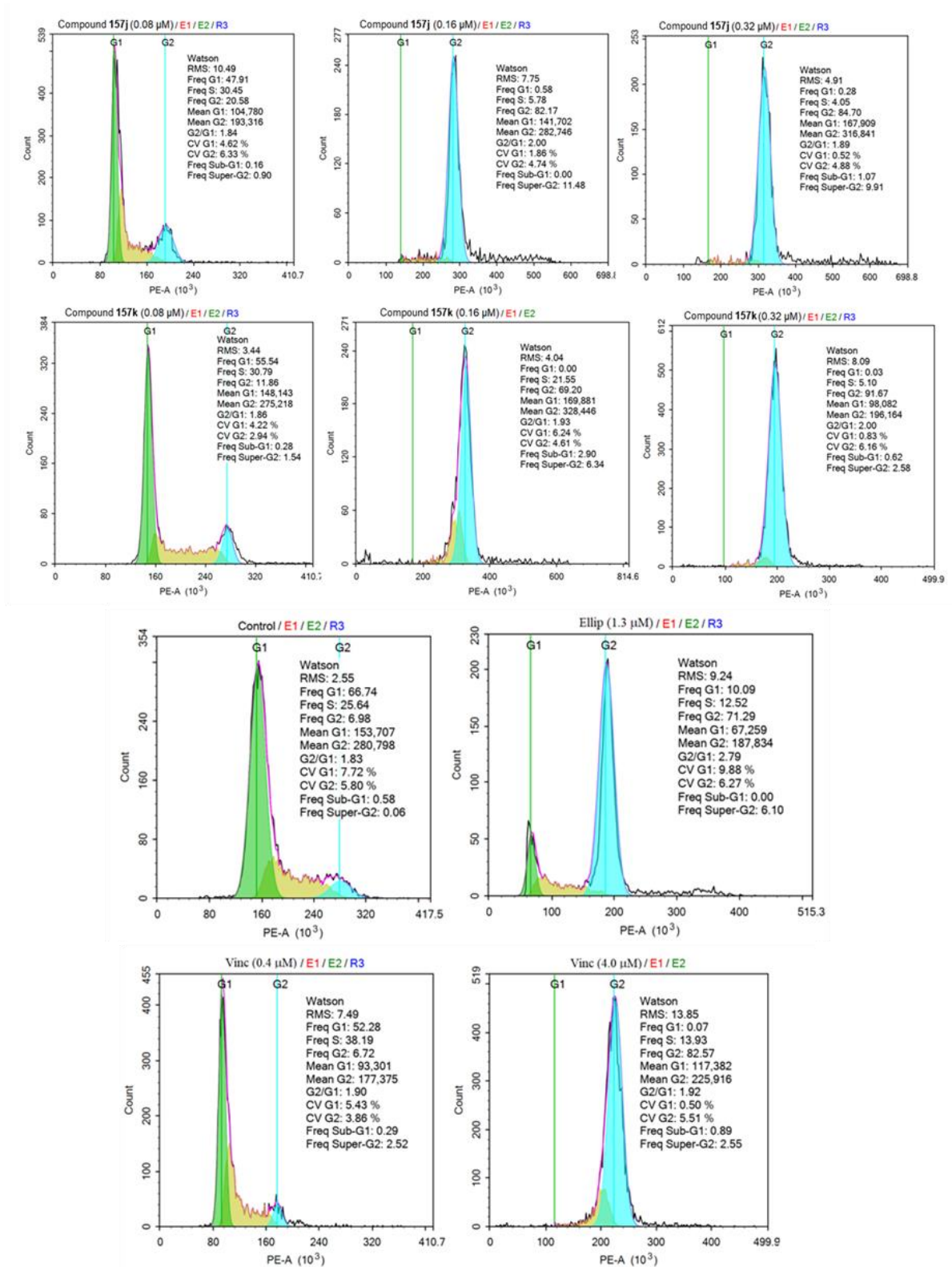
Ngoài ra, như đã biết, các hợp chất podophyllotoxin có hoạt tính chống ung thư theo cơ chế ức chế sự trùng hợp tubulin. Do vậy, chúng tôi đã đánh giá ảnh hưởng của hai hợp chất 157j và 157k đến chu kỳ tế bào và mô phỏng docking phân tử để đánh giá khả năng ức chế sự trùng hợp tubulin của lớp chất này.

❖ Phân tích chu kỳ tế bào

Tubulin là protein heterodimeric phổ biến trong tất cả các tế bào nhân thực. Tubulin và dạng polyme của nó là microtubule (vi ống) có vai trò quan trọng trong việc duy trì hình thái tế bào, vận chuyển nội bào và xây dựng các thoi phân bào trong quá trình phân chia tế bào. Nhiều loại thuốc chống ung thư như vincristine, colchicine, taxol, ... liên kết đặc hiệu với tubulin, ức chế sự kết hợp của tubulin vào microtubule, do đó ngăn chặn quá trình phân chia tế bào, ức chế sự phát triển của khối u. Các kết quả nghiên cứu cho thấy, hầu hết các hợp chất làm mất ổn định vi ống gây ra sự ngừng phân bào ở giai đoạn G2/M của chu kỳ tế bào [124].

Do các hợp chất **157j, k** thể hiện hiệu quả sự chống tăng sinh trên các tế bào ung thư phổi Lu-1 ở người ($IC_{50} < 40$ nM) nên ảnh hưởng của chúng đối với chu kỳ tế bào đã được đánh giá bằng cách theo dõi sự phân bố của các tế bào trên các giai đoạn riêng biệt bao gồm pha G0/G1, pha S và pha G2/M. Ellipticine và vincristine,

các chất chống ung thư hiện đang được sử dụng lâm sàng, được sử dụng làm các đối chứng dương [125, 126]. Các tế bào được xử lý bằng các mẫu có nồng độ khác nhau (0,08 μM , 0,16 μM , 0,32 μM), đối chứng âm (DMSO 0,05%) và đối chứng dương (Ellipticine 1,3 μM , Vincristine 0,4 μM và 4 μM) trong 24 giờ.



Hình 3.32. Ảnh hưởng của hợp chất **157j, k** đến chu kỳ tế bào trong các tế bào LU-1

Bảng 3.19. Tỷ lệ tế bào theo pha của các hợp chất được thử nghiệm trong tế bào LU-1

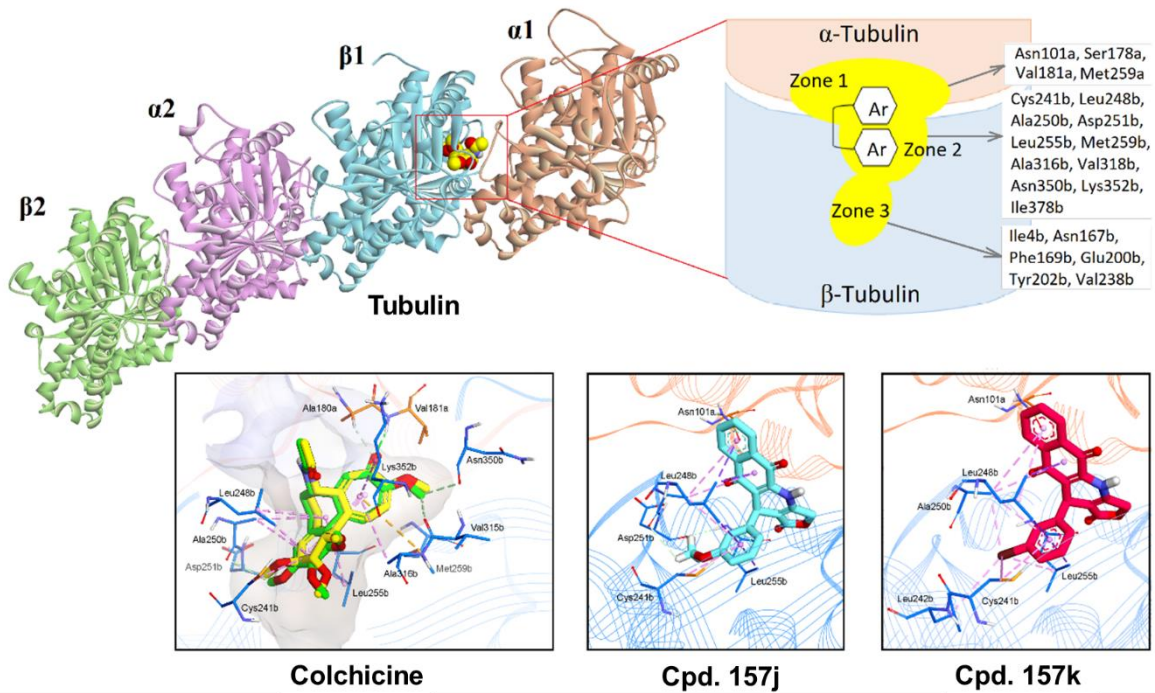
Mẫu	Tỷ lệ tế bào theo pha (%)		
	%G0/G1	%S	% G2/M
157j (0,08 μ M)	47,91	30,45	20,58
157j (0,16 μ M)	0,58	5,78	82,17
157j (0,32 μ M)	0,28	4,05	84,70
157k (0,08 μ M)	55,54	30,79	11,86
157k (0,16 μ M)	0,00	21,55	69,20
157k (0,32 μ M)	0,03	5,10	91,67
Đối chứng âm	66,74	25,64	6,98
Ellipticine (1,3 μ M)	10,09	12,52	71,29
Vincristine (0,4 μ M)	52,28	38,19	6,72
Vincristine (4,0 μ M)	0,07	13,93	82,57

Kết quả được trình bày ở hình 3.32 và bảng 3.19 cho thấy cả hai hợp chất được thử nghiệm **157j** và **157k** đều gia tăng sự bắt giữ tế bào ở pha G2/M trong các tế bào Lu-1 theo sự tăng nồng độ chất nghiên cứu tương tự ellipticine và vincristine. Sử dụng các hợp chất **157j, k** với nồng độ 0,16 μ M và 0,32 μ M gây ra sự gia tăng đáng kể sự tích lũy tế bào trong pha G2/M, kèm theo sự giảm mạnh của các tế bào ở pha G1 và pha S. Những kết quả này chỉ ra rằng các hợp chất được thử nghiệm có hoạt tính chống tăng sinh thông qua việc bắt giữ tế bào ở pha G2/M, đây là đặc điểm nổi bật của các hợp chất ức chế sự trùng hợp tubulin [127].

❖ *Mô phỏng docking phân tử*

Để làm rõ hơn cơ chế tác dụng của các hợp chất **157j, k**, chúng tôi đã tiến hành mô phỏng docking phân tử và tính toán năng lượng liên kết của các hợp chất này với tubulin. Các phương pháp này đã được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu về cấu trúc của tubulin khi các dị vòng được lắp ráp lắp đi lắp lại bởi các monome α - và β -tubulin với cả kích thước \sim 50kDa và tương đồng trình tự có hơn 40% bản sắc [128, 129]. Các tác nhân ức chế tubulin như colchicine thường liên kết với các tiếp xúc bên của các tiểu đơn vị $\alpha\beta$ liền kề dẫn tới thúc đẩy sự mất tổ hợp microtubule. Theo Massaroti và các cộng sự, vị trí gắn kết colchicine (CBS - colchicine-binding site) là một túi liên kết bao gồm ba vùng (Hình 3.33): (i) vùng 1 nằm ở tiểu đơn vị α và được bao quanh bởi các amino acid Asn101a, Ser178a, Val181a..., (ii) vùng 2 là một túi liên kết kỵ nước chủ yếu nằm ở tiểu đơn vị β và được bao quanh bởi Cys241b, Leu248b, Ala250b, Leu255b, Ala316b, Lys352b, v.v. và (iii) vùng 3 nằm sâu hơn trong tiểu đơn vị β được hình thành bởi Ile4b, Asn167b,

Phe169b, Tyr202b, Val238b. Trong số đó, vùng 2 là vùng chứa hầu hết các cấu trúc của phối tử thường có ít nhất hai hệ thơm riêng biệt [121].



Hình 3.33. Cấu trúc ba vùng của vị trí gắn kết colchicine (CBS) và các tương tác gắn kết của Colchicine, **157j** và **157k** với tubulin.

Để xác thực quy trình docking, trước tiên chúng tôi đã gắn colchicine vào CBS của phức 4O2B và so sánh các chế độ liên kết với phối tử cùng tinh thể. Kết quả cho thấy, colchicine được gắn có mức độ trùng lặp cao với phối tử gốc với độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) là 0,57Å. Các tương tác được sắp xếp lại trong vị trí hoạt động cũng tương tự như phối tử ban đầu, bao gồm liên kết hydro giữa vòng methoxytropone với Ala180a và Val181a ở vùng 1, tương tác kỵ nước với Leu248b, Ala250b, Leu255b, Met259b và Ala316b ở vùng 2. Ái lực liên kết của Colchicine là -9,4 kcal/mol. Các kết quả thu được đã chứng minh tính phù hợp của quy trình docking được áp dụng.

Các bước tiếp theo là gắn hai hợp chất **157j**, **k** vào CBS của tubulin. Kết quả cho thấy rằng liên kết pi-alkyl là tương tác chính giữa các phối tử và mục tiêu. Đặc biệt, cả hai hợp chất này đã hình thành nhiều tương tác kỵ nước với Cys241b, Leu248b, Ala250b, Leu255b ở vùng 2 và Asn101a ở vùng 1 (Hình 3.33). Ngoài ra, nhóm C=O trong vòng lactone cũng tạo ra được liên kết hydro với Leu255b. Những kết quả thu được phù hợp với các phương pháp tính toán DFT và MEP mapping khác khi cho thấy vai trò của hợp chất thơm giàu điện tử đối với các tương tác liên kết hydro của protein [130, 131, 132]. Ái lực liên kết của **157j** và **157k** với tubulin lần lượt là -7,8 và -7,1 kcal/mol.

Như vậy, các hợp chất **157j** và **157k** có cơ chế hoạt động như một chất ức chế tubulin cổ điển, tương tác tương tự với các phân tử ở vùng 1 và 2 của CBS và có ái lực liên kết với tubulin gần tương đương với colchicine.

KẾT LUẬN

Với mục tiêu nghiên cứu tổng hợp một số dẫn chất dị vòng quinone bằng phản ứng domino và đánh giá hoạt tính sinh học của chúng, luận án đã thu được những kết quả sau:

1. Đã đưa ra các quy trình tổng hợp 4 khung dị vòng quinone mới từ phản ứng domino đa thành phần, tổng hợp thành công 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 **155a-w** (hiệu suất tổng hợp đạt 60 – 88%)
- 31 hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157a-x**, **157aa-ah** (hiệu suất tổng hợp đạt 69 – 89%)
- 17 hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **160a-q** (hiệu suất tổng hợp đạt 69 – 86%)
- 09 hợp chất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **161a-i** (hiệu suất tổng hợp đạt 41 – 63%)

2. 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), MCF-7. 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 so với chất chuẩn ellipticine trong phép thử đồng thời. Các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157i**, **157j**, **157k**, **157l** và **157af** có hoạt tính gây độc tế bào ung thư tốt nhất với IC₅₀ < 50 nM.

3. Qua nghiên cứu hoạt tính kích hoạt caspase-3/7, đánh giá hình thái tế bào, phân tích apoptosis đã chứng minh được các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157j**, **157k** có khả năng kích hoạt quá trình apoptosis của tế bào ung thư người Lu-1 dẫn đến ức chế tăng sinh tế bào. Ngoài ra, nghiên cứu chu kỳ tế bào và docking phân tử bước đầu chứng minh được các hợp chất **157j**, **157k** cũng có hoạt tính ức chế sự trùng hợp tubulin.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Đã đưa ra 4 quy trình mới để 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 **155a-w**.
- 31 hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157a-x**, **157aa-ah**.
- 17 hợp chất *N*-arylated-dihydrobenzo[*g*]quinoline-5,10-dione **160a-q**.
- 09 hợp chất benzo[*a*]pyridazino[3,4-*c*]phenazine **161a-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), MCF-7. 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 so với chất chuẩn ellipticine trong phép thử đồng thời. Các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157i**, **157j**, **157k**, **157l** và **157af** có hoạt tính gây độc tế bào ung thư tốt nhất với IC₅₀ < 50 nM.

4. Qua nghiên cứu hoạt tính kích hoạt caspase-3/7, đánh giá hình thái tế bào, phân tích apoptosis đã chứng minh được các hợp chất podophyllotoxin-naphthoquinone **157j**, **157k** có khả năng kích hoạt quá trình apoptosis của tế bào ung thư người Lu-1 dẫn đến ức chế tăng sinh tế bào. Ngoài ra, nghiên cứu chu kỳ tế bào và docking phân tử bước đầu chứng minh được các hợp chất **157j**, **157k** cũng có hoạt tính ức chế sự trùng hợp tubulin.

CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

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*, 17(10), pp. 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lutz F. Tietze, 1996, Domino reactions in organic synthesis, *Chemical reviews*, 96(1), pp. 115-136.
2. Kingston D.G.I., Rao M.M., 1980, Isolation, structure elucidation, and synthesis of two new cytotoxic naphthoquinones from *Tabebuia cassinoides*, *Planta Medica (Germany, FR)*, 39, pp. 230.
3. Hildebert Wagner, Bernhard Kreher, Hermann Lotter, Matthias O. Hamburger, Geoffrey A. Cordell, 1989, Structure determination of new isomeric naphtho [2, 3-b] furan-4, 9-diones from *Tabebuia avellanadae* by the selective-INEPT technique, *Helvetica Chimica Acta*, 72(4), pp. 659-667.
4. Carl E. Heltzel, A. A. Leslie Gunatilaka, Thomas E. Glass, David G. I. Kingston, Glenn Hoffmann, Randall K. Johnson, 1993, Bioactive furanonaphtho quinones from *Crescentia cujete*, *Journal of natural products*, 56(9), pp. 1500-1505.
5. Ribeiro-Rodrigues R., Dos Santos W. G., Oliveira A.B., Snieckus V., Zani C.L., Romanha A.J., 1995, Growth inhibitory effect of naphthofuran and naphthofuranquinone derivatives on *Trypanosoma cruzi* epimastigotes, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 5(14), pp. 1509-1512.
6. Yong Rok Lee, Byung So Kim, 2001, Efficient synthesis of cytotoxic furonaphthoquinone natural products, *Synthetic Communications*, 31(3), pp. 381-386.
7. Jiménez-Estrada M., Huerta-Reyes M., Tavera-Hernández R., Alvarado-Sansininea J.J., Alvarez A.B., 2021, Contributions from Mexican flora for the treatment of diabetes mellitus: Molecules of *Psacalium decompositum* (A. Gray) H. Rob & Brettell, *Molecules*, 26(10), pp. 2892.
8. Philip Jperrya, Vasilios Hpavlidis, John Ahadfield, 1977, Synthesis of cytotoxic furonaphthoquinones: regiospecific synthesis of diodantunezone and 2-ethylfuronaphthoquinones, *Tetrahedron*, 53(9), pp. 3195-3204.
9. Matsumoto N., et al., 1996, Lactonamycin, a new antimicrobial antibiotic produced by *Streptomyces rishiriensis*, *The Journal of antibiotics*, 49(9), pp. 953-954.
10. Matsumoto N., Tsuchida T., Maruyama, M., Kinoshita N., Homma Y., Iinuma H., ... & Yoshioka T., 1999, Lactonamycin, a new antimicrobial antibiotic produced by *Streptomyces rishiriensis* MJ773-88K4 I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities, *The Journal of antibiotics*, 52(3), pp. 269-275.
11. Alexandra Höltzel, et al., 2003, Lactonamycin Z, an antibiotic and antitumor compound produced by *Streptomyces sanglieri* strain AK 623, *The Journal of antibiotics*, 56(12), pp. 1058-1061.

12. Yumiko Aotani, Yutaka Saitoh, 1995, Structure determination of MS-444; a new myosin light chain kinase inhibitor, *The Journal of antibiotics*, 48(9), pp. 952-953.
13. Satoshi Nakanishi, Shigeru Chiba, Hiroshi Yano, Isao Kawamoto, Yuzuru Matsuda, 1995, MS-444, a new inhibitor of myosin light chain kinase from *Micromonospora* sp. KY7123, *The Journal of antibiotics*, 48(9), pp. 948-951.
14. Yano H., Nakanishi S., Matsuda Y., Nonomura Y., Sasaki H., 1994, Anti-HIV drug (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Japan), *Application*: WO 9405283, A1 19940317, CAN 120:280309, AN 1994: 280309.
15. Tatsuta K., Nakanishi S., Takahashi I., 1998, Preparation of MS444 derivatives as immunosuppressive and anti-itching agents (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Japan), *Application*: WO 9832750, A1 19980730, CAN 129:148903, AN 1998: 527326.
16. Torigoe K., Nakajima S., Suzuki H., Ojiri K., Suda H., 1994, Antitumor BE-34776 manufacture with *Micromonospora* (Banyu Pharma Co Ltd, Japan), *Application*: JP 06256338, A2 19940913 Heisei, CAN 122:79214, AN 1995: 259954.
17. Alexandra Reichstein, Silke Vortherms, Sven Bannwitz, Jan Tentrop, Helge Prinz, Klaus Müller, 2012, Synthesis and Structure–Activity Relationships of Lapacho Analogues. 1. Suppression of Human Keratinocyte Hyperproliferation by 2-Substituted Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-diones, Activation by Enzymatic One- and Two-Electron Reduction, and Intracellular Generation of Superoxide, *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(16), pp. 7273–7284.
18. Vijay Nair, P.M. Treesa, Davis Maliakal, Nigam P. Rath, 2001, CAN Mediated oxidative addition of 2-hydroxynaphthoquinone to dienes: a facile synthesis of naphthofurandiones, *Tetrahedron*, 57(36), pp. 7705–7710.
19. Yong Rok Lee and Byung So Kim., 2023, A Facile Method for the Synthesis of Dihydrofuranonaphthoquinones, Furanonaphthoquinones, and Benzofurano naphthoquinones, *Synthetic Communications*, 33.23, pp. 4123-4135.
20. Teimouri, Mohammad Bagher, and Hamid Reza Khavasi., 2007, One-pot three-component regioselective synthesis of linear naphtho [2, 3-*b*]-furan-4, 9-diones, *Tetrahedron*, 63.41, pp. 10269-10275.
21. P. Prasanna, K. Balamurugan, S. Perumal, J. C. Menéndez, 2011, A facile, three-component domino protocol for the microwave-assisted synthesis of functionalized naphtho [2, 3-*b*] furan-4, 9-diones in water, *Green chemistry*, 13(8), pp. 2123-2129.

22. K. Gach, et al., 2016, Anticancer properties of new synthetic hybrid molecules combining naphtho [2,3-*b*] furan-4,9-dione or benzo[*f*]indole-4,9-dione motif with phosphonate subunit, *European journal of medicinal chemistry*, 120, pp. 51-63.
23. Aly, Ashraf A., et al., 2019, Design, synthesis and biological evaluation of fused naphthofuro[3,2-*c*]quinoline-6,7, 12-triones and pyrano[3,2-*c*]quinoline-6,7,8,13-tetraones derivatives as ERK inhibitors with efficacy in BRAF-mutant melanoma, *Bioorganic chemistry*, 82, pp. 290-305.
24. Sven Claessens, Guido Verniest, Jan Jacobs, Eva Van Hende, Pascal Habonimana, Tuyen Nguyen Van, Luc Van Puyvelde, Norbert De Kimpe, 2007, A survey of synthetic routes towards the pyranonaphthoquinone antibiotic pentalongin and syntheses of the corresponding nitrogen derivatives, *Synlett*, 06, pp. 0829-0850.
25. L. Van Puyvelde, J.D. Ntawukiliyayo, F. Portaels, E. Hakizamungu, 1994, In vitro inhibition of mycobacteria by Rwandese medicinal plants, *Phytotherapy Research*, 8, pp. 65-69.
26. G.N. Wanyoike, S.C. Chhabra, C.C. Lang'at-Thoruwa, S.A. Omar, 2004, Brine shrimp toxicity and antiplasmodial activity of five Kenyan medicinal plants, *Journal of ethnopharmacology*, 90, pp. 129-133
27. Moulis C., Pelisier J., Bamba D., Fourasté L., 1992, Pentalongin, antifungal naphthoquinoid pigment from *Mitracarpus scaber*, *In Proceeding of the 2nd International Congress on Ethnopharmacology*, July.
28. Hayashi, Toshimitsu, Forrest T. Smith, and Kuo Hsiung Lee., 1987, Antitumor agents. 89. Psychorubrin, a new cytotoxic naphthoquinone from *Psychotria rubra* and its structure-activity relationships, *Journal of medicinal chemistry*, 30.11, pp. 2005-2008.
29. Hussain H., Krohn K., Ahmad V.U., Miana G.A., Green I.R., 2007, Lapachol: an overview, *Arkivoc*, 2(1), pp. 145-171.
30. Siripong P., et al., 2006, Antiproliferative naphthoquinone esters from *Rhinacanthus nasutus* Kurz. roots on various cancer cells, *Journal of traditional medicines*, 23(5), pp. 166-172.
31. Tuyen Nguyen Van and Norbert De Kimpe, 2004, Synthesis of pyranonaphthoquinone antibiotics involving the ring closing metathesis of a vinyl ether, *Tetrahedron Letters*, 45(17), pp. 3443-3446.
32. Tuyen Nguyen Van and Norbert De Kimpe, 2003, Synthesis of 6*H*-naphtho[2,3-*c*]chromene-7,12-diones via palladium-catalyzed intramolecular cyclization of 2-bromo-3-aryloxymethyl-1,4-naphthoquinones, *Tetrahedron*, 59(31), pp. 5941-5946.

33. Kobayashi K., Uchida M., Uneda T., Tanmatsu M., Morikawa O., Konishi H., 1998, One-pot preparation of 1*H*-naphtho[2,3-*c*]pyran-5,10-diones and its application to concise total synthesis of (±)-eleutherin and (±)-isoeleutherin, *Tetrahedron Letters*, 39(42), pp. 7725–7728.
34. Khurana J. M., Nand B., Saluja P., 2010, DBU: A highly efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted 3,4-dihydropyrano[3,2-*c*]chromenes, dihydropyrano[4,3-*b*]pyranes, 2-amino-4*H*-benzo[*h*]chromenes and 2-amino-4*H*-benzo[*g*]chromenes in aqueous medium, *Tetrahedron*, 66(30), pp. 5637–5641.
35. Kanchithalaivan S., Sivakumar S., Ranjith Kumar R., Elumalai P., Ahmed Q.N., Padala A.K., 2013, Four-component domino strategy for the combinatorial synthesis of novel 1,4-dihydropyrano[2,3-*c*] pyrazol-6-amines, *ACS Combinatorial Science*, 15(12), pp. 631-638.
36. Avula S., Nanubolu J.B., Yadla R., 2014, Application of N,3-diaryl-3-oxo-propanethioamide in synthesis: an efficient and mild domino approach to highly substituted fused chromenones, *Tetrahedron*, 70(35), pp. 5768–5775
37. Du B., Cai G., Zhao B., Meng X., Wang X., Li Y., 2013, Efficient one-pot three-component synthesis of 3,4-dihydro-12-phenyl-2*H*-benzo[*b*]xanthene-1,6,11(12*H*)-trione derivatives in ionic liquid, *Research on Chemical Intermediates*, 39(3), pp. 1323-1333.
38. Jinlei Bian, et al., 2015, Palladium(II)-catalyzed C–H bond activation/C–C coupling/intramolecular Tsuji–Trost reaction cascade: facile access to 2*H*-pyrano naphthoquinones, *Organic Letters*, 17, 14, pp. 3410–3413.
39. Milad Afsharnezhad, Mohammad Bayat, Fahimeh Sadat Hosseini, 2020, Efficient synthesis of new functionalized 2-(alkylamino)-3-nitro-4-(aryl)-4*H*-benzo[*g*]chromene-5,10-dione, *Molecular Diversity*, 24.2, pp. 379-389.
40. A. J Birch, R.I. Fryer, P.J. Thomson, Herchel Smith, 1961, Pigments of *Phoma terrestris* Hansen and their biosynthesis, *Nature*, 190, pp. 441-442.
41. Peter G. Waterman, Ilus Muhammad, 1985, Sesquiterpenes and alkaloids from *Cleistopholis patens*, *Phytochemistry*, 24, pp. 523-527.
42. Nordin N., et al., 2016, Cleistopholine isolated from *Enicosanthellum pulchrum* exhibits apoptogenic properties in human ovarian cancer cells, *Phytomedicine*, 23(4), pp. 406-416.
43. João Henrique G. Lago, et al., 2007, Evaluation of antifungal and DNA-damaging activities of alkaloids from branches of *Porcelia macrocarpa*, *Planta medica*, 73(03), pp. 292-295.
44. N. Soonthornchareonnon, K. Suwanborirux, R. Bavovada, C. Patarapanich, J.M. Cassady, 1999, New Cytotoxic 1-Azaanthraquinones and 3-Aminonaphthoquinone

- from the Stem Bark of *Goniothalamus marcanii*, *Journal of Natural Products*, 62, pp. 1390-1394.
45. Steffen Lang, Ulrich Groth, 2009, Total syntheses of cytotoxic, naturally occurring kalasinamide, geovanine, and marcanine A, *Angewandte Chemie International Edition*, 48, pp. 911–913.
 46. C. Ichino, et al., 2006, Screening of Thai medicinal plant extracts and their active constituents for In Vitro antimalarial activity, *Phytotherapy Research*, 20, pp. 307–309.
 47. Patoomratana Tuchinda, Manat Pohmakotr, Bamroong Munyoo, Vichai Reutrakul, Thawatchai Santisuk, 2000, An azaanthracene alkaloid from *Polyalthia suberosa*, *Phytochemistry*, 53, pp. 1079–1082.
 48. Michael N. Gandy, Matthew J. Piggott, 2008, Synthesis of Kalasinamide, a Putative Plant Defense Phototoxin, *Journal of Natural Products*, 71, pp. 866–868.
 49. L. Wu, L. Yang, F. Yan, C. Yang, L. Fang, 2010, Molecular Iodine: A Versatile Catalyst for the Synthesis of 4-Aryl-3-methyl-1-phenyl-1*H*-benzo[*h*] pyrazolo[3, 4-*b*] quinoline-5,10-diones in Water, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 31(4), pp. 1051-1054.
 50. J. Yuan, Q. He, S. Song, X. Zhang, Z. Miao, C. Yang, 2019, One pot and metal-free approach to 3-(2-hydroxybenzoyl)-1-aza-anthraquinones, *Molecules*, 24, pp. 3017-3028.
 51. Nampally U., Banoji V., Anisetti R., 2023, Efficient Synthesis of Substituted Aza-Anthraquinones *via* Michael Addition–Elimination and Intramolecular Cyclization Reactions under Mild Conditions and Their Fluorescent Properties, *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(4), pp. 3557-3567.
 52. Balasubramanian Devi, Bala Kamaraj, Balamurugan Subbu Perumal, 2011, Facile, four-component, domino reactions for the regioselective synthesis of tetrahydrobenzo[*g*]quinolines, *Tetrahedron letters*, 52(35), pp. 4562-4566.
 53. Jialing Lin, Jiameng Chen, Hongfu Ji, Jun Zhao, Furen Zhang, Chunmei Li, 2017, Synthesis of Tetrahydrobenzo[*g*]Quinoline Derivatives Using Recoverable Carbonaceous Material as Heterogeneous Catalyst, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54(3), pp. 2022-2028.
 54. Yadav R., Parvin T., Panday A. K., & Choudhury L. H., 2021, Synthesis of styryl-linked fused dihydropyridines by catalyst-free multicomponent reactions, *Molecular Diversity*, 25(4), pp. 2161-2169.
 55. G. P. Arsenault, 1965, The structure of bostrycoidin, a β -aza-anthraquinone from D2 purple, *Tetrahedron Letters*, 6(45), pp. 4033–4037.

56. Denise Parisot, Michel Devys, Michel Barbier, 1989, Conversion of anhydro-fusarubin lactol into the antibiotic bostrycoidin denise parisot, *The Journal of Antibiotics*, 42, pp. 1189.
57. Pieter S. Steyn, Philippus L. Wessels, Walter F.O. Marasas, 1979, Pigments from fusarium moniliforme sheldon : Structure and ¹³C nuclear magnetic resonance assignments of an azaanthraquinone and three naphthoquinones, *Tetrahedron*, 35, pp. 1551-1555.
58. Ana Miljkovic, Peter G. Mantle, David J. Williams, Birgitte Rassing, 2021, Scorpinone: a new natural azaanthraquinone produced by a Bispora-like tropical fungus, *Journal of natural products*, 64(9), pp. 1251-1253.
59. Udo Gräfe et al., 1990, Tolypocladin – a new metal-chelating 2-aza-anthraquinone from *Tolypocladium inflatum*, *Biology of Metals*, 3, pp. 39-44.
60. Udo Gräfe et al., 1991, 2-Aza-anthraquinones as inhibitors of the Ca²⁺ and calmodulin-dependent cyclic adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase, *Pharmazie*, 46, pp. 297.
61. Adewole L. Okunade, Alice M. Clark, Charles D. Hufford, Babajide O. Oguntimein, 1999, Azaanthraquinone: An Antimicrobial Alkaloid from *Mitracarpus scaber*, *Planta Medica*, 65, pp. 447-448.
62. Barbara T. Walton, et al., 1983, Benzoquinolinediones: Activity as Insect Teratogens, *Science*, 222, pp. 422-423.
63. Nok, Andrew Jonathan, 2002, Azaanthraquinone inhibits respiration and in vitro growth of long slender bloodstream forms of *Trypanosoma congolense*, *Cell Biochemistry and Function*, 20.3, pp. 205-212.
64. Pablo N. Solis, Caroline Lang'at, Mahabir P. Gupta, Geoffrey C. Kirby, David C. Warhurst, J. David Phillipson, 1995, Bio-active Compounds from *Psychotria camponutans*, *Planta Medica*, 61, pp. 62-65.
65. Donald W. Cameron, Kenneth R. Deutscher, Geoffrey I. Feutrill, 1980, Synthesis of bostrycoidin and 8-O-methylbostrycoidin, *Tetrahedron Letters*, 21(52), pp. 5089-5090.
66. S. P. Khanapure, E. R. Biehl, 1988, A convenient synthesis of azaanthraquinones via polar addition to hetaryne intermediates: use of carbanions derived from 3-cyano-1(3H)-isobenzofuranones, *Heterocycles (Sendai)*, 27(11), pp. 2643-2650.
67. Bait Kesteleyn, Tuyen Nguyen Van, Norbert De Kimpe, 1999, Synthesis of 3-alkyl-and 3-aryl-2-aza-anthraquinones, *Tetrahedron*, 55(7), pp. 2091-2102.
68. Nguyễn Văn Tuyền, Nguyễn Thị Phương Chi, Vũ Thị Thu Hà, 2008, Nghiên cứu tổng hợp dẫn chất 2-aza-anthraquinon và hoạt tính sinh học của chúng, *Tạp chí Dược học*, 386, tr. 30-33.

69. Dirgha Raj Joshi, Yohan Seo, Yunkyung Heo, So-hyeon Park, Yechan Lee, Wan Namkung, Ikyon Kim, 2020, Domino [4+2] Annulation Access to Quinone–Indolizine Hybrids: Anticancer N-Fused Polycycles, *The Journal of Organic Chemistry*, 85(16), pp. 10994-11005.
70. Shinya Ito, et al., 1970, A new antibiotic, kinamycin, *The Journal of antibiotics*, 23(6), pp. 315-317.
71. Satoshi Omura, Akira Nakagawa, Haruki Yamada, Toju Hata, Akio Furusaki, Tokunosuke Watanabe, 1973, Structures and biological properties of kinamycin A, B, C, and D, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 21, pp. 931-940.
72. John D. Bauer, Ryan W. King, Sean F. Brady, 2010, Utahmycins A and B, azaquinones produced by an environmental DNA clone, *Journal of natural products*, 73, pp. 976-979.
73. Mai Efdi, Satoshi Fujita, Toshiyasu Inuzuka, Mamoru Koketsu, Chemical studies on *Goniothalamus tapis* Miq., *Natural Product Research*, 2010, 24, pp. 657-662.
74. Chung-Kyu Ryu, Jung Yoon Lee, Seong Hee Jeong, Ji-Hee Nho, 2009, Synthesis and antifungal activity of 1*H*-pyrrolo[3,2-*g*]quinoline-4,9-diones and 4,9-dioxo-4,9-dihydro-1*H*-benzo[*f*]indoles, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, pp. 146-148.
75. Yun Liu and Jin-Wei Sun, 2012, Copper (II)-catalyzed synthesis of benzo [f]pyrido[1,2-*a*]indole-6, 11-dione derivatives via naphthoquinone difunctionalization reaction, *The Journal of organic chemistry*, 77(2), pp. 1191-1197.
76. Shanshan Guo, Binhui Chen, Xiao Guo, Guolin Zhang, Yongping Yu, 2015, Mn (II)-catalyzed synthesis of benzo[*f*]indole-4,9-diones via vinyl azides and 2-hydroxy naphthoquinone, *Tetrahedron*, 71(49), pp. 9371-9375.
77. Luu Q. H, et al., 2016, Ultrasound assisted one-pot synthesis of benzo-fused indole-4,9-dinones from 1,4-naphthoquinone and α -aminoacetals, *Tetrahedron letters*, 57(21), pp. 2253-2256.
78. Lingjuan Zhang, Xueming Zhang, Zhengchang Lu, Dawei Zhang, Xianxiu Xu, 2016, Accessing benzo[*f*]indole-4,9-diones via a ring expansion strategy: silver-catalyzed tandem reaction of tosylmethyl isocyanide (TosMIC) with 2-methyleneindene-1,3-diones, *Tetrahedron*, 72(49), pp. 7926-7930.
79. Aitha A., Payili N., Rekula S.R., Yennam S., Anireddy J.S., 2017, “One-Pot” Selective Synthesis of 3,4-Disubstituted Pyrroles and Benzo[*f*]indole-4,9-diones from 1,3-Indanedione, Aromatic Aldehydes and TosMIC, *ChemistrySelect*, 2(24), pp. 7246-7250.

80. Schiessl K.T., Hu F., Nazia S.Z., et al., 2019, Phenazine production promotes antibiotic tolerance and metabolic heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms, *Nature communications*, 10.1, pp. 1-10.
81. Ligon J., Dwight S., Hammer P., et al., 2000, Natural products with antifungal activity from *Pseudomonas* biocontrol bacteria, *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 56.8, pp. 688-695.
82. Hussain H., Specht S., Sarite S.R., et al., 2011, New class of phenazines with activity against a chloroquine resistant. *Plasmodium falciparum* strain and antimicrobial activity, *Journal of medicinal chemistry*, 54.13, pp. 4913-4917.
83. Zerroug A., Belaidi S., BenBrahim I., Sinha L., Chtita S., 2019, Virtual screening in drug-likeness and structure/activity relationship of pyridazine derivatives as anti-Alzheimer drugs, *Journal of King Saud University-Science*, 31.4, pp. 595-601.
84. Boukharsa Y., et al., 2016, Synthesis and antidepressant activity of 5-(benzo[*b*]furan-2-ylmethyl)-6-methylpyridazin-3(2*H*)-one derivatives, *Medicinal Chemistry Research*, 25.3, pp. 494-500.
85. Ahmad S., Rathish I.G., Bano S., Alam M.S., Javed K., 2010, Synthesis and biological evaluation of some novel 6-aryl-2-(*p*-sulfamylphenyl)-4,5-dihydropyridazin-3(2*H*)-ones as anti-cancer, antimicrobial, and anti-inflammatory agents, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 25.2, pp. 266-271.
86. Hashem H.E., Haneen D.S.A., Saied K.F., Youssef A.S., 2019, Synthesis of new annulated pyridazine derivatives and studying their antioxidant and antimicrobial activities, *Synthetic Communications*, 49.22, pp. 3169-3180.
87. Cimmino A., Evidente A., Mathieu V., Andofi A., Lefrance F., Kornienko A., Kiss R., 2012, Phenazines and cancer. *Natural Product Reports*, 29, pp. 487-501.
88. McGuigan C.F., Li X.F., 2014, Cytotoxicity and genotoxicity of phenazine in two human cell lines, *Toxicology in Vitro*, 28, pp. 607-615.
89. Vicker N., Burgess L., Chuckowree I., et al., 2002, Novel angular benzophenazines: Dual Topoisomerase I and Topoisomerase II inhibitors as potential anticancer agents, *Journal of medicinal chemistry*, 45.3, pp. 721-739.
90. Zhuo S.T., et al., 2013, Synthesis and biological evaluation of benzo[*a*]phenazine derivatives as a dual inhibitor of topoisomerase I and II., *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11.24, pp. 3989-4005.
91. He Z.X., Gong Y.P., Zhang X., Ma L.Y., Zhao W., 2021, Pyridazine as a privileged structure: An updated review on anticancer activity of pyridazine containing bioactive molecules, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, pp. 112946.

92. Khurana J. M., Chaudhary A., Lumb A., Nand B., 2012, An expedient four-component domino protocol for the synthesis of novel benzo[*a*]phenazine annulated heterocycles and their photophysical studies, *Green Chemistry*, 14(8), pp. 2321-2327.
93. Mohebat R., Yazdani Elah Abadi A., Maghsoodlou M.T., Mohammadi M., 2016, PTSA-catalyzed four-component domino reactions for the one-pot synthesis of functionalized 11*H*-benzo[*a*]benzo[6,7]chromeno[2,3-*c*]phenazine-11,16(17*H*)-diones in PEG, *Research on Chemical Intermediates*, 42, pp. 5915-5926.
94. Nikoorazm M., Mohammadi M., Khanmoradi M., 2020, Zirconium@guanine@MCM-41 nanoparticles: An efficient heterogeneous mesoporous nanocatalyst for one-pot, multi-component tandem Knoevenagel condensation–Michael addition–cyclization Reactions, *Applied Organometallic Chemistry*, 34(8), pp. e5704.
95. Giustiniano M., Mercalli V., Amato J., Novellino E., Tron G.C., 2015, Exploiting the electrophilic and nucleophilic dual role of nitrile imines: one-Pot, Three-component synthesis of furo[2,3-*d*]pyridazin-4(5*H*)-ones, *Organic letters*, 17(16), pp. 3964-3967.
96. Mahajan S., Khullar S., Mandal S.K., Singh I.P., 2014, A one-pot, three-component reaction for the synthesis of novel 7-arylbenzo[*c*]acridine-5,6-diones, *Chemical Communications*, 50(70), pp. 10078-10081.
97. Tuyet Anh Dang Thi, Yves Depetter, Karen Mollet, Hoang Thi Phuong, Doan Vu Ngoc, Chinh Pham The, Ha Thanh Nguyen, Thu Ha Nguyen Thi, Hung Huy Nguyen, Matthias D'hooghe, Tuyen Van Nguyen, 2015, Expedient stereoselective synthesis of new dihydropyrano- and dihydrofuranonaphthoquinones, *Tetrahedron Letters*, 56(19), pp. 2422–2425.
98. Nguyen Q.T., Le Nhat T.G., Vu Ngoc D., Dang Thi T.A., Nguyen H.T., Hoang Thi P., Nguyen H.H., Cao H.T., Tehrani K.A., Nguyen T.V., 2016, Synthesis of novel 2-aryl-3-benzoyl-1*H*-benzo[*f*]indole-4,9-diones using a domino reaction, *Tetrahedron Letters*, 57(39), pp. 4352-4355.
99. Thanh N.H., Phuong H.T., Giang L.N.T., Giang N.T.Q., Ha N.T.T., Anh D.T.T., ... & Van Kiem P., 2021, 4-(Dimethylamino) pyridine As an efficient catalyst for one-pot synthesis of 1, 4-pyranonaphthoquinone derivatives via microwave-assisted sequential three component reaction in green solvent, *Natural Product Communications*, 16(11), pp. 1934578X211053951.
100. Nguyen H.T., Nguyen Van H., Hoang Thi P., Thi T.A.D., Le-Nhat-Thuy G., Nguyen Thi Q.G., ... & Van Nguyen T., 2023, Synthesis and Cytotoxic Evaluation of New Fluoro and Trifluoromethyl Substituents Containing Chromeno [2, 3-*d*]pyrimidines, *ChemistrySelect*, 8(13), pp. e202300227.

101. Dang Thi T.A., Decuyper L., Hoang Thi P., Vu Ngoc D., Nguyen H.T., Nguyen T.T., Do Huy T., Nguyen H.H., D'hooghe M., Nguyen V.T., 2015, Synthesis and cytotoxic evaluation of novel dihydrobenzo[*h*]cinnoline-5, 6-diones, *Tetrahedron Letters*, 56 (43), pp. 5855-5858.
102. Tim Mosmann, 1983, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assay, *Journal of immunological methods*, 65, pp. 55-63.
103. Scudiero D.A., et al., 1988, Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines, *Cancer Research*, 48, pp. 4827-4833.
104. Malacrida A., et al., 2019, Anti-multiple myeloma potential of secondary metabolites from *hibiscus sabdariffa*, *Molecules*, 24(13), pp. 2500.
105. A.E. Prota, et al., 2014, The Novel Microtubule-Destabilizing Drug BAL27862 Binds to the Colchicine Site of Tubulin with Distinct Effects on Microtubule Organization, *Journal of Molecular Biology*, 426, pp. 1848–1860
106. E.M. Velázquez-Delgado and J.A. Hardy, 2012, Zinc-mediated Allosteric Inhibition of Caspase-6, *Journal of Biological Chemistry*, 287, pp. 36000–36011.
107. L.C. Huan, et al., 2018, Exploration of Some Thiazolidine-2,4-dione and 2-Oxoindoline Derivatives Incorporating 3,4,5-Trimethoxybenzyl Moiety as Novel Anticancer Agents, *Letters in Drug Design & Discovery*, 15, pp. 375–387.
108. L.C. Huan, et al., 2019, Novel 3,4-dihydro-4-oxoquinazoline-based aceto hydrazides: Design, synthesis and evaluation of antitumor cytotoxicity and caspase activation activity, *Bioorganic Chemistry*, 92, pp. 103202.
109. A. Massarotti, A. Coluccia, R. Silvestri, G. Sorba, A. Brancale, 2012, The Tubulin Colchicine Domain: a Molecular Modeling Perspective, *ChemMedChem*, 7, pp. 33–42.
110. S. Gupta, L. Das, A.B. Datta, A. Poddar, M.E. Janik, B. Bhattacharyya, 2006, Oxalone and lactone moieties of podophyllotoxin exhibit properties of both the B and C rings of colchicine in its binding with tubulin, *Biochemistry*, 45, pp. 6467–6475.
111. N.S. Zhangabylov, L.Yu. Dederer, L.B. Gorbacheva, S.V. Vasil'eva, A.S. Terekhov, S.M. Adekenov, 2004, Sesquiterpene lactone arglabin influences DNA synthesis in P388 leukemia cells *in vivo*, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 38.12, pp. 651-653.
112. M. Yamawaki, et al., 2011, Immunomodulatory effect of (–)-matairesinol *in vivo* and *ex vivo*, *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 75.5, pp. 859-863.

113. Utsugi T, et al., 1996, Antitumor activity of a novel podophyllotoxin derivative (TOP-53) against lung cancer and lung metastatic cancer, *Cancer research*, 56.12, pp. 2809-2814.
114. Gordaliza M., García P.A., Miguel del Corral J.M., Castro M.A., Gómez-Zurita M.A., 2004, Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives, *Toxicol*, 44.4, pp. 441-459.
115. You Youngjae, 2005, Podophyllotoxin derivatives: current synthetic approaches for new anticancer agents, *Current pharmaceutical design*, 11.13, pp. 1695-1717.
116. Jeedimalla N., Flint M., Smith L., Haces A., Minond D., Roche S.P., 2015, Multicomponent assembly of 4-aza-podophyllotoxins: A fast entry to highly selective and potent anti-leukemic agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 106, pp. 167-179.
117. Kamal A., Tamboli J.R., Nayak V.L., Adil S.F., Vishnuvardhan M.V.P.S., Ramakrishna S., 2014, Synthesis of a terphenyl substituted 4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxin analogues as inhibitors of tubulin polymerization and apoptosis inducers, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(9), pp. 2714-2723.
118. Labruère R, et al., 2010, Design, Synthesis, and Biological Evaluation of the First Podophyllotoxin Analogues as Potential Vascular-Disrupting Agents., *ChemMedChem*, 5(12), pp. 2016-2025.
119. Lee H.J., et al., 2007, Synthesis and cytotoxicity evaluation of substituted pyridazino[4,5-b]phenazine-5,12-diones and tri/tetra-azabenzofluorene-5,6-diones, *European journal of medicinal chemistry*, 42(2), pp. 168-174.
120. A.G. Porter and R.U. Jänicke, 1999, Emerging roles of caspase-3 in apoptosis, *Cell Death Differ*, 6, pp. 99–104.
121. Y. Errami, et al., 2013, Apoptotic DNA Fragmentation May Be a Cooperative Activity between Caspase-activated Deoxyribonuclease and the Poly(ADP-ribose) Polymerase-regulated DNAS1L3, an Endoplasmic Reticulum-localized Endonuclease That Translocates to the Nucleus during Apoptosis, *Journal of Biological Chemistry*, 288, pp. 3460–3468.
122. S. Elmore, 2007, Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death, *Toxicologic Pathology*, 35, pp. 495–516.
123. G. Majno and I. Joris, 1995, Apoptosis, Oncosis, and Necrosis. An overview of cell death, *The American journal of pathology*, 146(1), pp. 3–15.
124. J.R. Jackson, D.R. Patrick, M.M. Dar, P.S. Huang, 2007, Targeted anti-mitotic therapies: can we improve on tubulin agents?, *Nature Reviews Cancer*, 7, pp. 107–117.

125. P.L. Kuo, Y.L. Hsu, C.H. Chang, C.C. Lin, 2005, The mechanism of ellipticine-induced apoptosis and cell cycle arrest in human breast MCF-7 cancer cells, *Cancer letters*, 223, pp. 293–301.
126. F. Pellegrini, D. R. Budman, 2005, Review: Tubulin function, action of antitubulin drugs, and new drug development, *Cancer Investigation*, 23, pp. 264–273.
127. X.S. Huo, et al., 2021, Discovery of highly potent tubulin polymerization inhibitors: Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel 2,7-diaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 220, pp. 113449.
128. A. Massarotti, A. Coluccia, R. Silvestri, G. Sorba, A. Brancale, 2012, The Tubulin Colchicine Domain: a Molecular Modeling Perspective, *ChemMedChem*, 7, pp. 33–42.
129. W. Li, H. Sun, S. Xu, Z. Zhu, J. Xu, 2017, Tubulin inhibitors targeting the colchicine binding site: a perspective of privileged structures, *Future Medicinal Chemistry*, 9, pp. 1765–1794.
130. R. Raveesha, et al., 2022, Synthesis and characterization of novel thiazole derivatives as potential anticancer agents: Molecular docking and DFT studies, *Computational Toxicology*, 21, pp. 100202.
131. A.V. Raghu, G.S. Gadaginamath, N.T. Mathew, S.B. Halligudi, T.M. Aminabhavi, 2007, Synthesis and characterization of novel polyurethanes based on 4,4'-[1,4-phenylenedi-diazene-2,1-diyl]bis(2-carboxyphenol) and 4,4'-[1,4-phenylenedi-diazene-2,1-diyl]bis(2-chlorophenol) hard segments, *Reactive and Functional Polymers*, 67, pp. 503–514.
132. A.V. Raghu, G.S. Gadaginamath, S.S. Jawalkar, S.B. Halligudi, T.M. Aminabhavi, 2006, Synthesis, characterization, and molecular modeling studies of novel polyurethanes based on 2,2'-[ethane-1,2-diylbis(nitrilomethylylidene)] diphenol and 2,2'-[hexane-1,6-diylbis(nitrilomethylylidene)] diphenol hard segments, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 44, pp. 6032–6046.