

**BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO**

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

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



NGUYỄN VĂN HÀ

**TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG MỚI DỰA TRÊN PHẦN
ỨNG NGUNG TỤ KNOEVENAGEL CỦA HỆ 1,3-DIKETONE
VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hoá hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

Hà Nội - 2026

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

Người hướng dẫn khoa học:

1. Người hướng dẫn 1: GS.TS. Nguyễn Văn Tuyển - Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
2. Người hướng dẫn 2: TS. Lê Nhật Thùy Giang- Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Phản biện 1: GS.TS Đặng Ngọc Quang- Trường Đại học Sư phạm 1 Hà Nội

Phản biện 2: PGS.TS Bùi Hữu Tài- Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi 09 giờ 00, ngày 22 tháng 5 năm 2026

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Ung thư và các bệnh thoái hóa thần kinh, điển hình là bệnh Alzheimer, hiện đang là những thách thức lớn đối với y học hiện đại do tỷ lệ mắc và tử vong ngày càng gia tăng, trong khi các thuốc điều trị hiện hành còn nhiều hạn chế về hiệu quả, độc tính và khả năng kháng thuốc. Do đó, việc nghiên cứu, thiết kế và phát triển các hợp chất mới có tiềm năng hoạt tính sinh học là yêu cầu cấp thiết, đặc biệt theo hướng tạo ra các hợp chất khởi đầu tiềm năng có cấu trúc mới, cơ chế tác dụng đa đích và hiệu quả sinh học được cải thiện.

Trong lĩnh vực hóa dược, các hợp chất dị vòng chứa hệ quinone và pyrimidine được ghi nhận có phổ hoạt tính sinh học rộng, bao gồm hoạt tính gây độc tế bào ung thư và ức chế enzym liên quan đến các bệnh thần kinh. Tuy nhiên, số lượng các nghiên cứu tập trung vào việc tổng hợp có hệ thống các dẫn xuất mới của các khung cấu trúc này, đồng thời gắn kết với đánh giá hoạt tính sinh học và mô phỏng tính toán nhằm làm rõ mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính, vẫn còn hạn chế. Bên cạnh đó, các phương pháp tổng hợp truyền thống thường gồm nhiều bước, hiệu suất chưa cao và chưa đáp ứng tốt định hướng hóa học xanh.

Xuất phát từ những yêu cầu thực tiễn nêu trên, tôi đã chọn đề tài “Tổng hợp các hợp chất dị vòng mới dựa trên phản ứng ngưng tụ Knoevenagel của hệ 1,3-diketone và đánh giá hoạt tính sinh học” làm đề tài nghiên cứu sinh của mình nhằm tìm kiếm các hợp chất dị vòng mới có hoạt tính sinh học cao.

2. Mục tiêu nghiên cứu của luận án

- Thiết kế định hướng cấu trúc các hợp chất dị vòng mới dựa trên phản ứng ngưng tụ Knoevenagel của hệ 1,3-diketone, bằng chiến lược gắn các nhóm thế có tiềm năng tương tác sinh học mạnh, phù hợp với định hướng phát triển hợp chất khởi đầu tiềm năng kháng ung thư, ức chế enzym.

- Đánh giá hoạt tính gây độc một số dòng tế bào ung thư, ức chế enzym AchE và mô phỏng docking phân tử của các hợp chất tổng hợp được.

3. Nội dung nghiên cứu của luận án

- Tổng hợp các dẫn xuất 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone.
- Tổng hợp các dẫn xuất chromeno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one chứa nguyên tố flo.
- Tổng hợp các dẫn xuất pyrano[2,3-*d*]pyrimidine.
- Tổng hợp các dẫn xuất của pyranonaphthoquinone chứa nguyên tố flo.
- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư và khả năng ức chế enzym AchE của các chất tổng hợp được.
- Nghiên cứu docking phân tử nhằm xác nhận các cơ chế của dẫn xuất tổng hợp được đối với các tác nhân được thử nghiệm.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Chương 1 gồm 18 trang, trình bày tổng quan tài liệu về các hợp chất aza-anthraquinone, pyranonaphthoquinone, pyrimidine và các hợp chất chứa nguyên tố flo cùng với các hoạt tính sinh học của chúng; Các phương pháp tổng hợp hữu cơ theo định hướng “hóa học xanh”.

CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

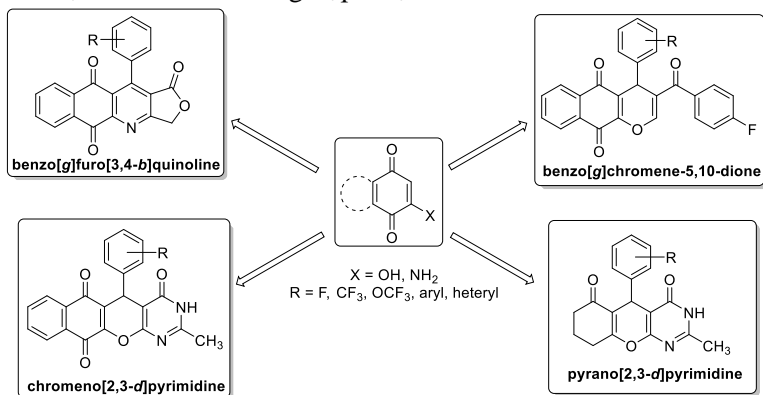
Chương 2 gồm 31 trang, trình bày chi tiết về các phương pháp nghiên cứu, quy trình tổng hợp, tinh chế, hiệu suất phản ứng, các tính chất vật lý của các hợp chất tổng hợp được như hình thái, màu sắc, nhiệt độ nóng chảy, dữ liệu chi tiết các phổ IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS và các phương pháp đánh giá hoạt tính sinh học của các dẫn chất thu được.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Mục tiêu của đề tài

Đề tài đặt mục tiêu thiết kế, tổng hợp các dẫn xuất 1-azaanthraquinone, pyranonaphthoquinone, pyrimidine mới bằng phản ứng ngưng tụ Knoevenagel và phản ứng domino đa thành phần của hệ 1,3-diketone (2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, 2-amino-1,4-naphthoquinone,

cyclohexan-1,3-dione) và các hợp chất ketone khác (aldehyde thơm, tetrone acid, enamionone) trong điều kiện vi sóng. Luận án thử nghiệm, đánh giá hoạt tính sinh học của các chất tổng hợp được.



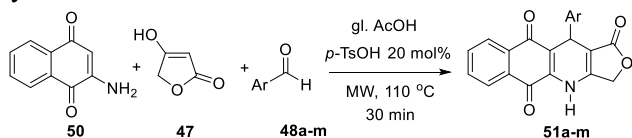
Sơ đồ 3.1. Mục tiêu, chiến lược tổng hợp của đề tài

3.2. Tổng hợp các dẫn xuất 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone

Với những đặc tính nổi bật của lớp chất azaanthraquinone cùng vòng γ -butyrolactone, luận án tiến hành nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone thông qua hai bước: phản ứng ba thành phần có hỗ trợ vi sóng, sau đó là quá trình oxy hóa – thơm hóa.

3.2.1. Tổng hợp các dẫn xuất dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline

Dựa vào các công bố trước đây [29, 94] luận án đã tổng hợp lại các dẫn xuất dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline **51a-m** bằng phản ứng ba thành phần giữa 2-amino-1,4-naphthoquinone (**50**), tetrone acid (**47**) và aromatic aldehyde **48**.

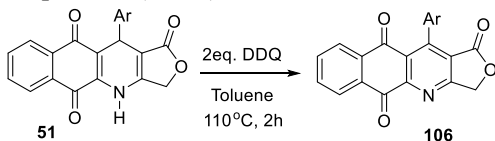


Sơ đồ 3.2. Tổng hợp các dẫn xuất dihydrobenzo[g]furo[3,4-b]quinoline

Sản phẩm **51a-m** của các phản ứng này là nguyên liệu để tổng hợp hợp chất 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone.

3.2.2. Tổng hợp các hợp chất 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone và nguyên tố flo.

Luận án đã nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone (**106a-m**) bằng phản ứng oxy hóa các dẫn xuất dihydrobenzo[*g*]furo[3,4-*b*]quinoline (**51a-m**) sử dụng xúc tác 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).



Sơ đồ 3.3. Tổng hợp các hợp chất 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone

Phản ứng được thực hiện ở các mức nhiệt độ từ 90°C đến 120°C trong khoảng 1–3 giờ, nhằm đánh giá ảnh hưởng của từng yếu tố đến hiệu suất và độ sạch sản phẩm.

Bảng 3. 1. Ảnh hưởng của nhiệt độ và thời gian đến hiệu suất phản ứng thơm hóa **51d** \rightarrow **106d** (hệ DDQ/toluene)

TT	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	Hiệu suất (%)	Ghi chú
1	90	2	28	
2	100	2	39	
3	110	2	47	
4	110	1	35	
5	110	3	42	
6	115	2	45	
7	120	2	42	

Từ các kết quả trên có thể nhận thấy, hiệu quả phản ứng phụ thuộc đáng kể vào điều kiện nhiệt độ và thời gian phản ứng. Ở nhiệt độ 110°C và thời gian phản ứng trong 2 giờ được xác định là phù hợp nhất, giúp phản ứng diễn ra hoàn toàn mà không gây phân hủy nền anthraquinone.

Trên cơ sở khảo sát và tối ưu các điều kiện phản ứng, luận án đã tổng hợp thành công 13 hợp chất mới (**106a–m**) với hiệu suất đạt mức trung bình đến khá.

Bảng 3. 2. Tính chất vật lý và hiệu suất của dãy chất 106a-m

TT	Hợp chất	Ar	Màu sắc	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	106a	2-Fluoro-4-methoxyphenyl	Nâu	210 – 212	43
2	106b	3-Fluoro-4-methoxyphenyl	Nâu	252 – 254	48
3	106c	2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl	Nâu	190 – 192	46
4	106d	2,5-Difluoro-4-methoxyphenyl	Nâu	182 – 184	47
5	106e	4-Methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl	Nâu	244 – 246	45
6	106f	2-Fluoro-4-hydroxyphenyl	Nâu	310 – 312	48
7	106g	4-(Trifluoromethoxy)phenyl	Nâu	185 – 187	48
8	106h	4-Fluorophenyl	Nâu	302 – 304	49
9	106i	4-(Trifluoromethyl)phenyl	Nâu	204 – 206	45
10	106j	2-Fluorophenyl	Nâu	251 – 253	43
11	106k	2-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl	Đỏ nâu	-	40
12	106l	4-(4-Fluorophenoxy)phenyl	Nâu	282 – 284	44
13	106m	4-(Difluoromethoxy)-3-hydroxyphenyl	Nâu	321 – 323	47

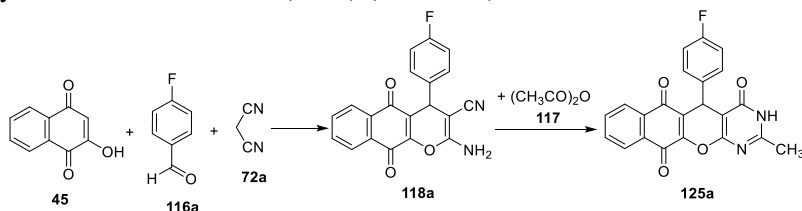
Cấu trúc của các hợp chất thu được được xác định đầy đủ bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và HR-ESI-MS, cho thấy các tín hiệu phổ phù hợp với cấu trúc đề xuất.

3.3. Tổng hợp các dẫn xuất chromeno[2,3-d]pyrimidine-4-one

Như đã nêu ở phần tổng quan, nguyên tố flo có độ âm điện cao, đóng vai trò quan trọng trong thiết kế các hợp chất có hoạt tính sinh học. Sự kết hợp của ít nhất một nguyên tử flo hoặc nhóm trifluoromethyl vào các hợp chất có hoạt tính sinh học có thể cải thiện tính ổn định trao đổi chất, tính thấm của màng, khả dụng sinh học và ái lực liên kết của hợp chất với protein mục tiêu, dẫn đến các hoạt động dược lý tiềm năng. Với những đặc tính nổi bật của lớp chất chromene cũng như các hợp chất chứa flo, luận án nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất chromeno[2,3-d]pyrimidine chứa dị tố flo.

Đầu tiên, chúng tôi đã nghiên cứu khảo sát điều kiện tối ưu cho phản ứng domino bốn thành phần giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (45), 4-fluorobenzaldehyde (116a), malononitrile (72a) và acetic anhydride (117)

bằng phản ứng “one-pot” qua hai bước để tổng hợp hợp chất 5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3,5-dihydro-4H-benzo[6,7]chromeno[2,3-d]pyrimidine-4,6,11-trione (125a) (Sơ đồ 3.4).



Sơ đồ 3.4. Tổng hợp hợp chất 5-(4-fluorophenyl)-2-methyl-3,5-dihydro-4H-benzo[6,7]chromeno[2,3-d]pyrimidine-4,6,11-trione (125a)

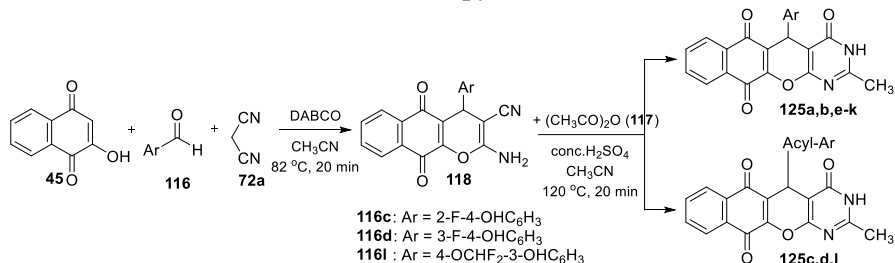
Luận án tiến hành đánh giá hiệu quả của một số chất xúc tác, kết quả được trình bày tại Bảng 3.3.

Bảng 3.3. Tối ưu hóa xúc tác và dung môi để tổng hợp hợp chất 125a

TT	Xúc tác	Hàm lượng xúc tác (mol%)	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)
1	DABCO	5	CH ₃ CN	82	Vết
2	DABCO	10	CH ₃ CN	82	42
3	DABCO	20	CH₃CN	82	80
4	DABCO	30	CH ₃ CN	82	75
5	NH ₄ OAc	20	CH ₃ CN	82	45
6	Pyridine	20	CH ₃ CN	82	Vết
7	DMAP	20	CH ₃ CN	82	62
8	DBU	20	CH ₃ CN	82	Vết
9	Et ₃ N	20	CH ₃ CN	82	Vết
10	DABCO	20	EtOH	78	75
11	DABCO	20	<i>t</i> -BuOH	82	71
12	DABCO	20	<i>i</i> -PrOH	83	72
13	DABCO	20	Toluene	110	65
14	DABCO	20	EDC	83	62
15	DABCO	20	Chloroform	61	50

Kết quả cho thấy phản ứng ba thành phần giữa 1,4-naphthoquinone (45), 4-fluorobenzaldehyde (116a) và malononitrile (72a) đạt hiệu suất cao nhất 80% khi thực hiện trong dung môi acetonitrile ở nhiệt độ sôi hồi lưu trong điều kiện vi sóng với sự có mặt của xúc tác DABCO (20 mol%).

Áp dụng quy trình tối ưu như trên, luận án đã tổng hợp được 12 hợp chất của các dẫn xuất chromeno[2,3-d]pyrimidine (125) theo Sơ đồ 3.5.



Sơ đồ 3.5. Tổng hợp các dẫn xuất chromeno[2,3-d]pyrimidine 125

Bảng 3.4. Tính chất vật lí và hiệu suất của dãy chất 125a-l

TT	Hợp chất	Ar	Màu sắc	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	125a	4-Fluorophenyl	Vàng	294–296	70
2	125b	2-Fluorophenyl	Nâu	233–238	68
3	125c	3-Fluoro-4-acetoxyphenyl	Vàng	244–246	60
4	125d	2-Fluoro-4-acetoxyphenyl	Vàng	304–306	65
5	125e	2,5-Difluoro-4-methoxyphenyl	Vàng	231–233	77
6	125f	2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl	Vàng	299–301	74
7	125g	3-Fluoro-4-methoxyphenyl	Vàng	299–301	80
8	125h	2-Fluoro-4-methoxyphenyl	Nâu-đen	225–230	76
9	125i	4-Methoxy-2-(trifluoromethyl)phenyl	Vàng-nâu	269–271	72
10	125j	4-(Trifluoromethoxy)phenyl	Nâu-đỏ	229–231	79

TT	Hợp chất	Ar	Màu sắc	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Hiệu suất (%)
11	125k	4-(4-Fluorophenoxy)phenyl	Vàng	309–311	77
12	125l	3-Acetoxy-4-(difluoromethoxy)phenyl	Vàng	279–281	67

3.4. Tổng hợp các hợp chất pyrano[2,3-d]pyrimidine-4-one

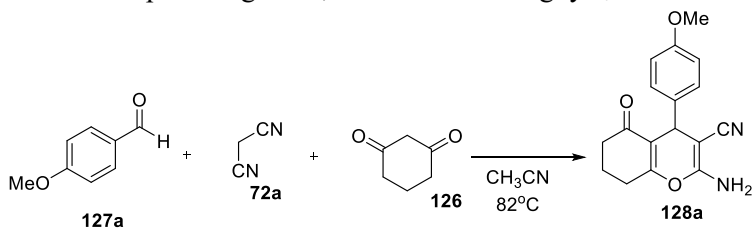
Trong khuôn khổ luận án, để tổng hợp các hợp chất dị vòng mới pyrano[2,3-d]pyrimidine-4-one, chúng tôi tiến hành theo phản ứng domino đa thành phần hai bước liên tiếp trong cùng hệ phản ứng. Quá trình tổng hợp gồm hai giai đoạn chính:

(i) Giai đoạn 1 – *Tổng hợp hợp chất trung gian 2-amino-4H-pyran-3-carbonitrile*

(ii) Giai đoạn 2 – *Từ hợp chất trung gian tổng hợp các dẫn xuất pyrano[2,3-d]pyrimidine-4-one*

3.4.1. Tổng hợp hợp chất trung gian 2-amino-4H-pyran-3-carbonitrile

Chúng tôi đã tiến hành tổng hợp hợp chất 2-amino-4-methoxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile (**128a**) bằng phản ứng ba thành phần từ cyclohexan-1,3-dione (**126**), 4-methoxybenzaldehyde (**127a**) và malononitrile (**72a**). Phản ứng được thực hiện trong dung môi acetonitrile (CH₃CN) trong 20 phút tại nhiệt độ hồi lưu dưới điều kiện MW ở 150W với các chất phản ứng **127a**, **72a** và **126** ở cùng tỷ lệ mol.

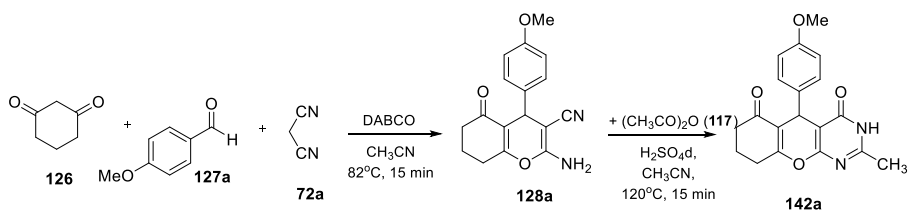


Sơ đồ 3.6. Phản ứng tổng hợp hợp chất **128a**

3.4.2. Tổng hợp hợp chất dị vòng pyrano[2,3-d]pyrimidine

Tiếp theo, hợp chất pyrano[2,3-d]pyrimidine (**142a**) được tổng hợp thông qua phản ứng domino hai bước trong cùng hệ “one-pot” dưới bức xạ vi sóng, như trình bày trong Sơ đồ 3.7. Ở bước thứ nhất, 2 mol% DABCO được sử dụng làm xúc tác bazơ cho phản ứng ba thành phần giữa cyclohexane-1,3-dione (1,0 đương lượng), malononitrile (1,0 đương lượng) và aldehyde (1,0 đương lượng) trong dung môi acetonitrile. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 82 °C trong 15 phút dưới bức xạ vi sóng (MW), tạo thành các trung gian 2-amino-4H-pyran-3-carbonitrile (**128a**) thông qua trình tự ngưng tụ Knoevenagel – cộng Michael – đóng vòng nội phân tử.

Ở giai đoạn thứ hai, trung gian **128a** được đóng vòng ngưng tụ với 3,0 đương lượng acetic anhydride (**117**), trong acetonitrile, với H₂SO₄ đậm đặc (0,4 đương lượng) làm xúc tác Brønsted để hoạt hóa tác nhân acyl hóa; phản ứng tiến hành ở 120 °C trong 15 phút dưới vi sóng và tạo thành pyrano[2,3-d]pyrimidine (**142a**). Sau khi kết thúc phản ứng và tinh chế, sản phẩm **142a** thu được với hiệu suất 78%.

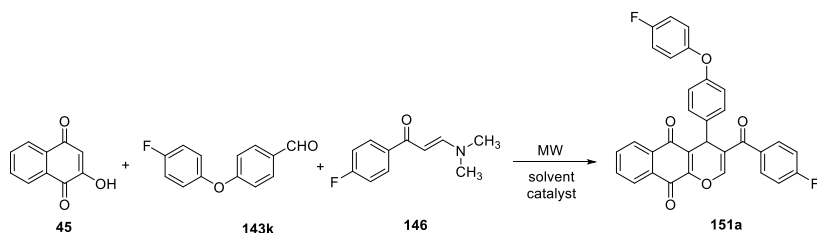


Sơ đồ 3.7. Quy trình tổng hợp hợp chất **142a**

Áp dụng quy trình tối ưu như trên, chúng tôi đã tổng hợp được 11 hợp chất pyrano[2,3-d]pyrimidine **142b-k** mới với các nhóm thế khác nhau.

3.5. Tổng hợp các hợp chất pyranonaphthoquinone chứa dị tố flo

Để tổng hợp các hợp chất pyranonaphthoquinone chứa dị tố flo, luận án đã nghiên cứu khảo sát điều kiện tối ưu cho phản ứng ba thành phần giữa 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**45**), 4-(4-fluorophenoxy)benzaldehyde **143a** và enaminone (**146**) (Sơ đồ 3.8).



Sơ đồ 3.8. Tổng hợp các dẫn xuất pyranonaphthoquinone **151a**

Luận án tiến hành khảo sát điều kiện phản ứng trong các dung môi khác nhau (acetonitrile, ethanol, *tert*-butanol, propan-2-ol và toluene) ở nhiệt độ 80 đến 120°C khi có hoặc không có chất xúc tác. Kết quả chi tiết được trình bày trong *Bảng 3.5*.

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của dung môi, xúc tác và nhiệt độ đến phản ứng tổng hợp hợp chất 151a

STT	Dung môi	Xúc tác	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)
1	CH ₃ CN	-	82	-
2	EtOH	-	80	-
3	<i>t</i> -BuOH	-	83	-
4	<i>i</i> -PrOH	-	83	-
5	Toluene	-	110	-
6	CH ₃ CN	gl. AcOH (20 mol%)	82	15
7	EtOH	gl. AcOH (20 mol%)	80	24
8	<i>t</i> -BuOH	gl. AcOH (20 mol%)	83	29
9	<i>i</i> -PrOH	gl. AcOH (20 mol%)	83	25
10	Toluene	gl. AcOH (20 mol%)	110	32
11	gl. AcOH	-	120	76
12	gl. AcOH	-	110	77
13	gl. AcOH	-	100	61
14	gl. AcOH	-	90	56

Trên cơ sở kết quả tổng hợp dẫn xuất **151a**, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp thành công các dẫn xuất pyranonaphthoquinone **151a-e** với hiệu suất 71-79% được đưa ra trong *Bảng 3.6*.

Bảng 3.6. Tính chất vật lý và hiệu suất của dãy chất 151a-e

TT	Hợp chất	R	Màu sắc	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	151a	O(4-FC ₆ H ₄)	Màu vàng	270	77
2	151b	2-F	Màu vàng	279	74
3	151c	4-CF ₃	Màu vàng	265	73
4	151d	4-Cl	Màu vàng	275	79
5	151e	3-NO ₂	Màu vàng	264	71

3.6. Đánh giá hoạt tính sinh học của các chất tổng hợp được

Mục tiêu của phần đánh giá hoạt tính sinh học nhằm xác định tiềm năng gây độc tế bào in vitro của các hợp chất tổng hợp được, đồng thời bước đầu phân tích mối quan hệ cấu trúc – tác dụng (SAR) để làm rõ vai trò của từng khung dị vòng và vai trò của các nhóm thế trong việc làm thay đổi mức độ hoạt tính sinh học của hợp chất. Việc lựa chọn các dòng tế bào ung thư đại diện (KB, HepG2, A549, MCF-7) giúp định hướng đánh giá phổ hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào ung thư và chọn lọc mô đích.

3.6.1. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất 1-aza-anthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone (**106a-m**)

Trong phần tiếp theo của nghiên cứu này, các dòng tế bào HepG2 (ung thư gan), KB (ung thư biểu mô), A549 (ung thư phổi) và MCF7 (ung thư vú) đã được sử dụng để đánh giá độc tính tế bào của các hợp chất γ -butyrolactone liên hợp với azaanthraquinone mới (hợp chất **106**).

Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào cho thấy hầu hết các hợp chất trong dãy **106a–m** thể hiện khả năng ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư ở các mức độ khác nhau như *Bảng 3.7*. Trong đó, 10/13 hợp chất có giá trị

IC_{50} nằm trong khoảng 5,77–34,93 μ M, cho thấy phổ tác dụng tương đối rộng trên cả bốn dòng tế bào thử nghiệm (KB, HepG2, A549 và MCF7).

Bảng 3.7. *Độc tính tế bào của các hợp chất 106a-m đã tổng hợp đối với các dòng tế bào KB, HepG2, MCF7 và A549*

TT	Hợp chất	Giá trị IC_{50} (μ M)			
		KB	HepG2	A549	MCF7
1	106a	31.34 \pm 1.05	26.53 \pm 0.80	22.58 \pm 1.08	17.13 \pm 1.62
2	106b	> 41.10	> 41.10	> 41.10	34.93 \pm 1.75
3	106c	26.88 \pm 1.08	22.93 \pm 0.56	17.53 \pm 1.37	14.48 \pm 0.34
4	106d	24.72 \pm 0.69	20.97 \pm 1.13	5.77 \pm 0.17	14.95 \pm 1.08
5	106e	22.42 \pm 0.93	22.12 \pm 0.91	6.58 \pm 0.25	17.32 \pm 0.59
6	106f	32.21 \pm 1.04	28.54 \pm 1.01	24.91 \pm 1.47	18.68 \pm 0.56
7	106g	25.86 \pm 1.11	20.38 \pm 1.11	14.27 \pm 1.39	12.79 \pm 0.19
8	106h	23.63 \pm 1.48	28.05 \pm 0.89	8.96 \pm 0.39	19.84 \pm 2.03
9	106i	21.91 \pm 1.42	18.67 \pm 1.25	5.81 \pm 0.27	15.64 \pm 1.66
10	106j	31.87 \pm 0.81	31.37 \pm 1.42	9.21 \pm 0.31	16.20 \pm 1.92
11	106k	> 36.34	> 36.34	23.26 \pm 1.54	25.23 \pm 1.43
12	106l	> 35.44	> 35.44	> 35.44	25.10 \pm 0.40
13	106m	25.18 \pm 1.20	21.66 \pm 1.09	21.19 \pm 1.44	14.39 \pm 0.31
14	Ellipticine	1.75 \pm 0.08	1.75 \pm 0.08	1.79 \pm 0.08	1.79 \pm 0.08

3.6.2. Hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất chromeno[2,3-d]pyrimidine chứa dị tố flo

Luận án đã tiến hành khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất chromeno[2,3-d]pyrimidinine **125a-l** theo phương pháp MTT trên các dòng tế bào ung thư ở người (ung thư biểu mô KB, ung thư phổi A549, ung thư gan HepG2, ung thư vú MCF-7) và trên dòng tế bào lành Hek-293. Ellipticine, một tác nhân chống ung thư đang được sử dụng trong lâm sàng, được sử dụng làm chất tham khảo.

Kết quả khảo sát được trình bày ở *Bảng 3. 8*, các hợp chất **125b**, **125c**, **125d**, **125g** và **125l** thể hiện khả năng ức chế mạnh dòng tế bào ung thư phổi A549 với giá trị IC_{50} lần lượt là 7.72 ± 0.63 ; 2.02 ± 0.17 ; 8.67 ± 0.77 ; 8.60 ± 0.81 và $1.76 \pm 0.23 \mu M$. Trong đó, hợp chất **125l** ức chế tế bào A549 gần tương đương với ellipticine ($IC_{50} = 1,66 \mu M$). Các hợp chất **125b,c,g** ức chế tế bào ung thư vú MCF7 tương đối tốt với giá trị IC_{50} tương ứng là 7.80 ± 0.74 ; 2.69 ± 0.26 và $9.52 \pm 0.84 \mu M$. Đối với các dòng tế bào ung thư KB và HepG2, các hợp chất **125b,c,g** đạt giá trị IC_{50} trong khoảng 6,14 đến 9,86 μM . Các hợp chất còn lại thể hiện hoạt động ức chế cả 4 dòng tế bào ung thư không đáng kể ($IC_{50} > 9 \mu M$). Bên cạnh đó, các hợp chất **125a-l** ức chế yếu hơn dòng tế bào lành với $IC_{50} > 22,5 \mu M$. Có thể thấy, hợp chất **125c** và **125l** có thể xem là hai hợp chất tiềm năng nhất trên các dòng tế bào A549, MCF7 trong số các hợp chất đã thử nghiệm.

Bảng 3. 8. Kết quả hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất 125a-l

TT	Mẫu thử	Giá trị IC_{50} , μM				
		KB	A549	HepG2	MCF7	Hek-293
1	125a	61.21 ± 4.87	20.60 ± 1.96	61.52 ± 5.59	56.91 ± 5.79	73.88 ± 7.18
2	125b	9.86 ± 0.71	7.72 ± 0.63	8.96 ± 1.03	7.80 ± 0.74	32.32 ± 3.22
3	125c	8.35 ± 0.76	2.02 ± 0.17	6.14 ± 0.52	2.69 ± 0.26	28.36 ± 2.60
4	125d	42.72 ± 4.85	8.67 ± 0.77	52.20 ± 6.26	53.76 ± 6.58	> 71.69
5	125e	55.00 ± 4.74	> 73.33	> 73.33	> 73.33	> 73.33
6	125f	> 73.33	57.29 ± 5.27	> 73.33	> 73.33	> 73.33
7	125g	9.69 ± 0.71	8.60 ± 0.81	9.81 ± 0.98	9.52 ± 0.84	> 76.49
8	125h	> 76.49	> 76.49	> 76.49	> 76.49	> 76.49

TT	Mẫu thử	Giá trị IC ₅₀ , μM				
		KB	A549	HepG2	MCF7	Hek-293
9	125i	> 68.32	37.45 ± 4.04	> 68.32	> 68.32	> 68.32
10	125j	> 70.43	> 70.43	> 70.43	> 70.43	> 70.43
11	125k	45.73 ± 4.56	50.33 ± 4.18	41.48 ± 3.31	47.00 ± 4.87	47.16 ± 5.14
12	125l	23.47 ± 2.58	1.76 ± 0.23	23.73 ± 2.02	24.57 ± 2.29	22.50 ± 2.25
13	Ellipticine	1.26 ± 0.12	1.66 ± 0.20	1.75 ± 0.16	1.46 ± 0.12	4.75 ± 0.65

So sánh với ellipticine (Chất tham khảo)

Ellipticine (IC₅₀ ≈ 1,3 – 1,8 μM) là chất chuẩn mạnh, nhưng gây độc tế bào lành khá cao (HEK-293 ≈ 4,75 μM). Trong khi đó, **125c** và **125l** thể hiện hoạt tính gần tương đương, song có độ an toàn cao hơn nhiều lần (HEK-293 = 28.36 ± 2.60 μM và 22.50 ± 2.25 μM), chứng tỏ hướng thiết kế gắn flo và acetyloxy trên khung chromeno[2,3-d]pyrimidine là hợp lý và có giá trị thực tiễn.

3.6.3. Hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất pyrano[2,3-d]pyrimidine

Kết quả tại *Bảng 3.9* cho thấy toàn bộ các dẫn xuất pyrano[2,3-d]pyrimidine tổng hợp được đều không thể hiện độc tính đáng kể đối với các dòng tế bào thử nghiệm, với giá trị IC₅₀ > 85 μM trên cả ba dòng tế bào. Trong khi đó, ellipticine biểu hiện độc tính mạnh với IC₅₀ ≈ 1,3 – 1,8 μM. Như vậy, khung dị vòng hợp nhất pyrano[2,3-d]pyrimidine trong các hợp chất khảo sát không gây ức chế tăng sinh tế bào, chứng tỏ tính an toàn sinh học cao và không có khả năng gây độc tế bào ở nồng độ thử nghiệm.

Bảng 3.9. Kết quả khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của lớp chất 142a-k

TT	Hợp chất	Nhóm thế	Giá trị IC ₅₀ (μM)		
			KB	HepG2	A549
1	142a	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	> 85	> 85	> 85

TT	Hợp chất	Nhóm thế	Giá trị IC ₅₀ (μM)		
			KB	HepG2	A549
2	142b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	> 85	> 85	> 85
3	142c	4-BrC ₆ H ₄	> 85	> 85	> 85
4	142d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	> 85	> 85	> 85
5	142e	4-ClC ₆ H ₄	> 85	> 85	> 85
6	142f	3-BrC ₆ H ₄	> 85	> 85	> 85
7	142g	2-NO ₂ C ₆ H ₄	> 85	> 85	> 85
8	142h	3-NO ₂ C ₆ H ₄	> 85	> 85	> 85
9	142i	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	> 85	> 85	> 85
10	142j	Benzofuran-3-yl	> 85	> 85	> 85
11	142k	Benzo[<i>b</i>]thiophen-3-yl	> 85	> 85	> 85
12	Ellipticine		1.26 ± 0.12	1.75 ± 0.16	1.66 ± 0.20

3.6.4. Hoạt tính ức chế enzym acetylcholinesterase của các hợp chất pyrano[2,3-*d*]pyrimidine

Khả năng ức chế enzym AChE của pyrano[2,3-*d*]pyrimidin được đánh giá bằng phương pháp của Ellman đã sửa đổi. Kết quả hoạt tính ức chế AChE được biểu thị bằng nồng độ ức chế 50% (IC₅₀, μg/mL) và donepezil được sử dụng làm tham chiếu. Kết quả thử nghiệm chi tiết được trình bày trong *Bảng 3.10* cho thấy, trong khi các hợp chất **142g** và **142k** không thể hiện hoạt tính ức chế AChE với IC₅₀ > 85 μM, thì các sản phẩm khác có hoạt tính ức chế AChE từ trung bình đến tốt với các giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 6.51 ± 0.50 đến 40.8 ± 3.7 μM. Trong đó, sản phẩm **142i** thể hiện hoạt tính ức chế AChE mạnh nhất (IC₅₀ = 6.51 ± 0.50 μM) nhưng kém hơn so với donepezil (IC₅₀ = 0.074 ± 0.008 μM).

Đánh giá sơ bộ về mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính của các hợp chất được tổng hợp **142a-k** cho thấy, nhìn chung khả năng ức chế enzym AChE của chúng chủ yếu bị ảnh hưởng bởi nhóm thế trên vòng phenyl gắn với vòng

pyran. Các sản phẩm có nhóm thế halogen (nhóm bromo, trifluoromethyl, chloro) trên vòng phenyl thể hiện sự ức chế tốt.

Bảng 3.10. Hoạt tính ức chế của các hợp chất 142a-k đối với enzym AChE

STT	Hợp chất	Ar	IC ₅₀ (μM, AChE)
1	142a	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	40.8 ± 3.7
2	142b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	21.9 ± 2.0
3	142c	4-BrC ₆ H ₄	8.94 ± 0.73
4	142d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	8.13 ± 0.99
5	142e	4-ClC ₆ H ₄	23.4 ± 2.6
6	142f	3-BrC ₆ H ₄	8.32 ± 0.88
7	142g	2-NO ₂ C ₆ H ₄	>85
8	142h	3-NO ₂ C ₆ H ₄	22.7 ± 2.4
9	142i	3-OCH ₃ C ₆ H ₄	6.51 ± 0.50
10	142j	Benzofuran-3-yl	35.6 ± 2.7
11	142k	Benzo[<i>b</i>]thiophen-3-yl	>85
12	Donepezil		0.074 ± 0.008

3.7. Nghiên cứu docking phân tử

Trong đó khuôn khổ luận án, lớp chất **106a–m** được lựa chọn để thực hiện mô phỏng docking phân tử chuyên sâu, vì đây là nhóm thể hiện hoạt tính gây độc tế bào nổi bật nhất, với giá trị IC₅₀ thấp (5–10 μM) trên nhiều dòng tế bào ung thư, đặc biệt là A549 (ung thư phổi không tế bào nhỏ).

Để hiểu rõ hơn về cơ chế tác dụng ở mức phân tử của các hợp chất **106a–m**, luận án đã tiến hành mô phỏng docking phân tử nhằm khảo sát sự tương tác của các phối tử này với protein tubulin – một đích phân tử quan trọng trong hóa trị liệu ung thư.

Trong nghiên cứu này, cấu trúc tinh thể của tubulin gắn colchicine được lấy từ Protein Data Bank (PDB ID: 1SA0). Các phân tử phối tử **106a–m** được tối ưu hóa hình học, sau đó được docking vào vùng hoạt động của

tubulin bằng thuật toán Lamarckian Genetic Algorithm tích hợp trong AutoDock 4.2.

Kết quả cho thấy đa số chiếm cùng hốc gắn với colchicine, tuy nhiên có sự khác biệt đáng kể về hướng liên kết và kiểu tương tác. Trong khi colchicine thường chèn sâu vào hốc kỵ nước của tiểu đơn vị β , thì các dẫn xuất tổng hợp lại có xu hướng tương tác nhiều hơn với tiểu đơn vị α , đặc biệt gần vùng gắn GTP nội dimer (N-site). Kết quả này cho thấy các hợp chất tổng hợp có thể tác động đến cấu trúc liên kết giữa hai tiểu đơn vị α/β , từ đó làm gián đoạn quá trình trùng hợp vi ống, phù hợp với cơ chế được mô tả cho các thuốc gắn colchicine. Các hợp chất **106d**, **106e** và **106i** thể hiện năng lượng liên kết âm mạnh nhất ($\Delta G = -15,39$ đến $-16,51$ kcal·mol⁻¹), cho thấy ái lực gắn kết cao hơn rõ rệt so với các hợp chất khác trong loạt nghiên cứu. Những phối tử này hình thành đồng thời 7–10 tương tác π - π stacking với các gốc Phe200, Leu255 β , Tyr224, cùng liên kết hydro với Asn258 β và Lys352 β , góp phần ổn định cấu trúc ligand-protein. Ngoài ra, việc khử proton nhóm -NH trên khung aza-anthraquinone đã tăng cường tính kỵ nước và khả năng chồng lớp π - π , từ đó nâng cao độ ổn định của phức hợp.

Để đánh giá khả năng tương tác phối trí kim loại, luận án tiếp tục mô phỏng docking với procaspase-6 – một enzym cystein-protease chứa ion Zn²⁺ trong trung tâm hoạt động.

Kết quả cho thấy các hợp chất **106a–m** có năng lượng liên kết (ΔG) trong khoảng $-7,85$ đến $-6,27$ kcal·mol⁻¹, phản ánh khả năng hình thành phức bền ở mức trung bình. Các hợp chất **106d**, **106e**, **106i** và **106j** thể hiện ái lực cao nhất, tương ứng với khả năng phối trí hai nguyên tử oxy carbonyl của vòng γ -butyrolactone và nhân naphthoquinone với ion Zn²⁺, đồng thời tạo liên kết hydro với His121 và Glu200 trong vùng hoạt động của enzym. Sự phối trí này có thể ức chế hoạt động của procaspase-6, từ đó thúc đẩy quá trình hoạt hóa caspase-3/6 và kích thích con đường apoptosis.

Tóm lại, sự phù hợp giữa kết quả docking và dữ liệu thực nghiệm in vitro cho phép kết luận rằng hoạt tính gây độc tế bào của lớp chất **106a–m** chủ yếu bắt nguồn từ khả năng ức chế tubulin và phối trí Zn^{2+} , kết hợp làm mất ổn định cấu trúc tế bào ung thư và kích hoạt quá trình apoptosis, dẫn đến ức chế tăng sinh mạnh.

3.8. Dự đoán đặc tính lý – hóa và ADMET

Để đánh giá khả năng tiến xa hơn trong phát triển tiền lâm sàng, các hợp chất không chỉ cần thể hiện hoạt tính sinh học mạnh mà còn phải sở hữu đặc tính lý – hóa và dược động học phù hợp với yêu cầu của một thuốc tiềm năng. Trên cơ sở đó, ba hợp chất đại diện **106d**, **106e** và **106i** đã được lựa chọn để tiến hành dự đoán đặc tính ADMET và mức độ giống thuốc.

Bảng 3.11. Đặc tính giống thuốc và các thông số ADMET của 106d,e,i

Thông số dự đoán	106d	106e	106i
Độ giống thuốc (Drug likeness)			
Lipinski	Chấp nhận (0 vi phạm)	Chấp nhận (0 vi phạm)	Chấp nhận (0 vi phạm)
Leadlikeness	Loại (1 vi phạm)	Loại (2 vi phạm)	Loại (2 vi phạm)
PAINS	1 cảnh báo (quinone A)	1 cảnh báo (quinone A)	1 cảnh báo (quinone A)
Hấp thu (Absorption)			
Khả dụng sinh học (Bioavailability)	$\geq 20\%$	$\geq 20\%$	$\geq 20\%$
Hấp thu qua đường tiêu hóa	$\geq 30\%$	$\geq 30\%$	$\geq 30\%$
Pgp-substrate	Không	Không	Không
LogKp (thấm qua da)	-6.38 cm s^{-1}	-6.09 cm s^{-1}	-5.89 cm s^{-1}
Phân bố (Distribution)			

Thông số dự đoán	106d	106e	106i
Liên kết protein huyết tương	97.8%	98.6%	97.7%
Thể tích phân bố	0.27	0.36	0.55
Xuyên hàng rào máu–não (BBB)	Không	Không	Không
Chuyển hóa (Metabolism)			
Tương tác CYP	CYP1A2 ức chế (0.87) CYP2C8 ức chế (0.98) CYP2C9 ức chế (0.75) CYP2C19 ức chế (0.67)	CYP1A2 ức chế (0.82) CYP2C8 ức chế (0.94) CYP2C9 ức chế (0.78) CYP2C19 ức chế (0.62)	CYP2C8 ức chế (0.99) CYP2C9 ức chế (0.72)
Thải trừ (Excretion)			
Độ thanh thải (CL)	3.07 mL min ⁻¹ kg ⁻¹ (thấp)	4.21 mL min ⁻¹ kg ⁻¹ (thấp)	3.85 mL min ⁻¹ kg ⁻¹ (thấp)
Thời gian bán hủy (T _{1/2})	1.4 giờ (trung bình)	1.1 giờ (trung bình)	1.2 giờ (trung bình)
Độc tính (Toxicity)			
Ức chế kênh hERG	Không hoạt động (0.33)	Không hoạt động (0.45)	Không hoạt động (0.38)
Đột biến Ames	Không (0.48)	Không (0.52)	Không (0.57)
Độc tính cấp đường uống trên chuột	Thấp (0.54)	Thấp (0.48)	Thấp (0.59)
Kích ứng mắt	Không (0.39)	Không (0.29)	Không (0.45)
Độc tính hô hấp	Không (0.30)	Không (0.49)	Không (0.38)

Tính giống thuốc của ba hợp chất có hoạt tính sinh học tiêu biểu (**106d**, **106e** và **106i**) được đánh giá toàn diện thông qua các thông số lý –

hóa học và ADMET dự đoán bằng SwissADME và ADMETlab 3.0. Kết quả cho thấy phần lớn 13 thông số lý – hóa học cốt lõi của các hợp chất nằm trong vùng chấp nhận được của các thuốc tiềm năng, chỉ ghi nhận một số sai lệch nhẹ về độ ưa lipid và độ tan trong nước. Mặc dù có độ ưa lipid tương đối cao, các giá trị $\log P < 5.0$ vẫn đáp ứng quy tắc Lipinski cho thuốc dùng đường uống; Tuy nhiên, các hợp chất vẫn chưa đạt tiêu chí hợp chất khởi đầu tiềm năng do khối lượng phân tử và tính kỵ nước tương đối lớn. Cả ba hợp chất đều xuất hiện cảnh báo gây nhiễu trong phép thử sinh học (PAINS) liên quan đến khung quinone A.

Về ADMET, các hợp chất được dự đoán có khả năng hấp thu ruột cao, không là cơ chất của P-glycoprotein, với độ thấm niêm mạc ruột trung bình và tỷ lệ hấp thu đường uống $>30\%$. Khả năng thấm qua da rất thấp và không vượt qua hàng rào máu–não, góp phần giảm nguy cơ tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương. Mặc dù tỷ lệ gắn protein huyết tương cao, thể tích phân bố vẫn nằm trong giới hạn chấp nhận được. Về chuyển hóa, **106d** và **106e** có xu hướng ức chế nhiều isoenzym CYP450, cần lưu ý nguy cơ tương tác thuốc. Tất cả các hợp chất đều có độ thanh thải thấp và thời gian bán thải trung bình, cho thấy tiềm năng phù hợp cho phát triển thuốc dùng đường uống.

Tóm lại, cả ba hợp chất đều được dự đoán không gây đột biến (thử nghiệm Ames), không gây độc gan, kích ứng mắt hoặc độc tính hô hấp (*Bảng 3.11*). Tổng hợp các kết quả trên cho thấy **106d**, **106e** và **106i** sở hữu đặc tính giống thuốc đầy triển vọng cùng biên độ an toàn chấp nhận được, cũng có tiềm năng của chúng như các hợp chất khởi đầu tiềm năng cho tối ưu hóa thuốc chống ung thư trong tương lai.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận:

- Luận án đã đề xuất 04 quy trình tổng hợp thành công 41 hợp chất dị vòng mới dựa trên phản ứng ngưng tụ Knoevenagel của hệ 1,3-diketone theo phương pháp phản ứng domino đa thành phần, cụ thể gồm:
 - 13 dẫn xuất 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone (**106a-m**), hiệu suất: 40÷49%.
 - 12 dẫn xuất chromeno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one chứa flo (**125a-l**), hiệu suất: 60÷80%.
 - 11 dẫn xuất pyrano[2,3-*d*]pyrimidine (**142a-k**), hiệu suất: 63÷81%.
 - 05 dẫn xuất pyranonaphthoquinone chứa dị tố flo (**151a-e**), hiệu suất: 71÷79%.

Cấu trúc sản phẩm được xác định đầy đủ bằng phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và HRMS.
- Đã đánh giá hoạt tính sinh học của các chất tổng hợp được:
 - Hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư người KB, HepG2, A549, MCF-7 và dòng tế bào bình thường HEK-293: có 16/36 hợp chất được thử nghiệm thể hiện khả năng gây độc tế bào ung thư. Đáng chú ý, 05 hợp chất tiêu biểu gồm **106d**, **106e**, **106i**, **125c** và **125l** có giá trị IC₅₀ trong khoảng (1.76÷6.58) μ M gần tương đương với chất tham khảo ellipticine (IC₅₀ = 1.8 μ M) trong cùng điều kiện thử nghiệm.
 - Đối với hoạt tính ức chế enzym AChE của dãy hợp chất **142a-k**, kết quả cho thấy 09/11 hợp chất thể hiện hoạt tính ức chế, với các giá trị IC₅₀ từ 6.51÷40.8 μ M. Trong đó, hợp chất **142i** có hoạt tính mạnh nhất với IC₅₀ = 6.51 \pm 0.50 μ M.
- Đã nghiên cứu mô phỏng ADMET, docking phân tử đối với lớp chất (**106a-m**), qua đó giúp hiểu rõ hơn cơ chế tác động của các hợp chất với enzym đích, cũng như giúp hỗ trợ thiết kế thuốc hiệu quả hơn. Kết quả cho thấy: Lớp chất **106a-m** có thể tác động đồng thời lên hai đích phân tử – tubulin (gây ngừng chu kỳ tế bào) và procaspase-6 (hoạt hóa apoptosis), Trong đó,

các hợp chất **106d**, **106e** và **106i** được xem là ứng viên triển vọng nhất, có thể được phát triển thành dẫn xuất đa đích trong các nghiên cứu tiếp theo.

Trên cơ sở các kết quả thu được, luận án đã hoàn thành đầy đủ các mục tiêu nghiên cứu đề ra theo một cách tiếp cận có hệ thống. Các kết quả này không chỉ có ý nghĩa khoa học mà còn cung cấp cơ sở thực nghiệm đáng tin cậy, làm nền tảng cho các nghiên cứu tiếp theo về cơ chế tác dụng, đặc tính dược động học và định hướng tối ưu hóa cấu trúc của các hợp chất nhằm phục vụ quá trình phát triển thuốc trong tương lai.

Kiến nghị

Trên cơ sở các dãy hợp chất đã tổng hợp và các kết quả nghiên cứu thu được, luận án kiến nghị tiếp tục lựa chọn và khai thác một số khung cấu trúc tiêu biểu nhằm nghiên cứu sâu hơn mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính một cách có hệ thống. Cần kết hợp chặt chẽ giữa thực nghiệm tổng hợp, đánh giá hoạt tính sinh học và các công cụ mô phỏng phân tử để làm rõ vai trò của các yếu tố cấu trúc then chốt, qua đó định hướng hợp lý cho việc thiết kế và tối ưu hóa các dẫn xuất mới.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Đã đề xuất 04 quy trình tổng hợp và làm rõ cơ chế hình thành sản phẩm tổng hợp các hợp chất dị vòng mới dựa trên phản ứng ngưng tụ Knoevenagel của hệ 1,3-diketone theo phản ứng domino đa thành phần trong điều kiện có hỗ trợ vi sóng.
2. Lần đầu tiên tổng hợp và xác định cấu trúc của 41 dẫn xuất dị vòng mới trên nền các khung 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone, Chromeno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one, Pyrano[2,3-*d*]pyrimidine và Pyranonaphthoquinone, góp phần mở rộng thư viện các hợp chất dị vòng có giá trị trong lĩnh vực hóa dược.
3. Luận án đã đánh giá có hệ thống hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp được, bao gồm hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư người KB, HepG2, A549, MCF-7 và dòng tế bào bình thường HEK-293, cũng như hoạt tính ức chế enzym Acetylcholinesterase. Kết quả cho thấy 16/36 hợp chất thể hiện hoạt tính gây độc tế bào, trong đó các hợp chất **106d**, **106e**, **106i**, **125c** và **125l** có giá trị IC_{50} trong khoảng 1,76–6,58 μ M, xấp xỉ chất tham chiếu ellipticine; đồng thời, đối với dãy hợp chất Pyrano[2,3-*d*]pyrimidine có 09/11 hợp chất có khả năng ức chế AChE với IC_{50} trong khoảng 6,51÷40,8 μ M, trong đó hợp chất **142i** thể hiện hoạt tính mạnh nhất.
4. Trên cơ sở mô phỏng docking phân tử và dự đoán ADMET, luận án đã bước đầu làm rõ khả năng tương tác của lớp hợp chất 1-azaanthraquinone chứa vòng γ -butyrolactone với các đích phân tử liên quan, cho thấy tiềm năng tác động đồng thời lên tubulin và procaspase-6. Các hợp chất **106d**, **106e** và **106i** được xác định là những hợp chất tiềm năng, định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN
LUẬN ÁN**

1. Ha Thanh Nguyen, **Ha Nguyen Van**, Phuong Hoang Thi, Tuyet Anh Dang Thi, Giang Le-Nhat-Thuy, Quynh Giang Nguyen Thi, Anh Nguyen Tuan, Cham Ba Thi, Hung Tran Quang, Tuyen Van Nguyen. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of New Fluoro and Trifluoromethyl Substituents Containing Chromeno[2,3-*d*]pyrimidines. *ChemistrySelect*, 2023, 8, e202300227.
<https://doi.org/10.1002/slct.202300227>.
2. Ha Thanh Nguyen, Thi Quynh Giang Nguyen, **Ha Nguyen Van**, Thi Phuong Hoang, Nhat Thuy Giang Le, Tuan Anh Nguyen, Thi Cham Ba, Duc Huy Le, Thi Tuyet Anh Dang, Van Kiem Phan, Van Tuyen Nguyen. Synthesis and Evaluation of Acetylcholinesterase Inhibitory and Cytotoxic Activities of Pyrano[2,3-*d*]pyrimidines. *Natural Product Communications*, 2023, Vol. 18(9), 1–10.
<https://doi.org/10.1177/1934578X231201037>
3. Ha Thanh Nguyen, **Ha Nguyen Van***, Hai Pham-The, Ket Tran Van, Dao Long Vu, Tuyet Anh Dang Thi, Giang Le-Nhat-Thuy, Quynh Giang Nguyen Thi, Phuong Hoang Thi, Tuan Anh Nguyen, Mai Dang Thi, Julien Braire, Tuyen Nguyen Van. Synthesis, Molecular Docking Analysis, and In Vitro Cytotoxic Evaluation of New Fluorinated γ -Butyrolactone-Aza-Anthraquinone Compounds. *Chemistry & Biodiversity*, 2025; 0:e02030.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.202502030>
4. Nguyen Ha Thanh, Nguyen Tuan Anh, Le Nhat Thuy Giang, Nguyen Thi Quynh Giang, **Nguyen Van Ha**, Nguyen Thi Nga, Nguyen Thi Hien, Vu Duc Cuong, Dang Thi Tuyet Anh. Microwave-assisted three-component synthesis of new pyranonaphthoquinone derivatives. *Tạp chí Hóa học và Ứng dụng*, 2024, Số 3B (71), Trang 66–71.