

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



ĐỖ THỊ PHƯƠNG THẢO

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT CỦA
QUINOLINE VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA MỘT SỐ
HỢP CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Hà Nội - 2026

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



ĐỖ THỊ PHƯƠNG THẢO

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT CỦA
QUINOLINE VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA MỘT SỐ
HỢP CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 8 44 01 14

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

TS. Nguyễn Lê Anh

Người hướng dẫn
(Ký và ghi rõ họ tên)

TS. Nguyễn Lê Anh

Hà Nội - 2026

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan kết quả nghiên cứu trong luận văn này là công trình nghiên cứu của tôi dựa trên những số liệu và tài liệu do chính tôi tự tìm hiểu và nghiên cứu dưới sự hướng dẫn khoa học của TS. Nguyễn Lê Anh. Chính vì vậy, các kết quả nghiên cứu đảm bảo tính trung thực và khách quan nhất. Đồng thời, kết quả này chưa từng được xuất hiện trong bất cứ một nghiên cứu nào. Các số liệu, kết quả nêu trong luận văn là trung thực nếu sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật.

Tác giả luận văn

Thảo

Đỗ Thị Phương Thảo

LỜI CẢM ƠN

Đề tài “Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất quinoline và đánh giá hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp được” đã được triển khai tại phòng thí nghiệm thuộc Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới TS. Nguyễn Lê Anh, người đã trực tiếp định hướng khoa học, tận tình hướng dẫn và luôn đồng hành trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thiện luận văn. Những ý kiến đóng góp quý báu của Thầy là nền tảng quan trọng giúp tôi hoàn thành công trình này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn tập thể cán bộ, đồng nghiệp tại Học viện Khoa học và Công nghệ đã hỗ trợ, chia sẻ kinh nghiệm và tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình thực hiện các thí nghiệm. Đồng thời, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới Ban Lãnh đạo, Phòng Đào tạo cùng toàn thể quý Thầy/Cô của Học viện đã tạo môi trường học tập và nghiên cứu thuận lợi.

Bên cạnh đó, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới gia đình và bạn bè đã luôn đồng hành, hỗ trợ về tinh thần trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu.

Luận văn thực hiện được tài trợ bởi đề tài mã số: NCXS 01.02/24-26.

Mặc dù đã có nhiều cố gắng, luận văn khó tránh khỏi những hạn chế nhất định. Tôi rất mong nhận được các ý kiến đóng góp quý báu để công trình được hoàn thiện hơn.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, 16 tháng 06 năm 2026

Tác giả luận văn

Thảo

Đỗ Thị Phương Thảo

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
MỤC LỤC	iii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN.....	v
DANH MỤC CÁC BẢNG	vi
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ.....	vii
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	viii
MỞ ĐẦU	1
1. Lý do chọn đề tài.....	1
2. Mục tiêu của nghiên cứu	1
3. Phương pháp nghiên cứu.....	2
4. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu.....	2
5. Nội dung nghiên cứu	2
6. Cơ sở khoa học và tính thực tiễn của đề tài	2
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU	3
1.1. QUINOLINE.....	3
1.2. Các dẫn xuất của Quinoline	3
1.2.1. Giới thiệu chung.....	3
1.2.2. Phương pháp tổng hợp	4
CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM.....	17
2.1. HÓA CHẤT VÀ THIẾT BỊ.....	17
2.1.1. Hóa chất.....	17
2.1.2. Thiết bị	18
2.2. PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH ĐỘ SẠCH VÀ NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC CỦA SẢN PHẨM	18
2.2.1. Sắc ký bản mỏng	18
2.2.2. Sắc ký cột	18
2.2.3. Phương pháp xác định cấu trúc	19
2.3. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO in-vitro...	19

2.3.1. Nguyên lí:	19
2.3.2. Chuẩn bị thí nghiệm:	19
2.3.3. Tiến hành thí nghiệm	20
2.3.4. Xử lý kết quả thực nghiệm.....	20
2.3.5. Đánh giá hoạt tính	20
2.4. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG SINH	21
2.4.1. Chuẩn vi sinh vật thử nghiệm	21
2.4.2. Phương pháp thử nghiệm	21
2.4.3. Đánh giá kết quả và xác định IC ₅₀	21
2.4.4. Xác định MIC.....	21
2.4.5. Đối chứng.....	21
2.5. QUY TRÌNH TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT QUINOLINE	22
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	23
3.1. TỐI ƯU HÓA QUÁ TRÌNH TỔNG HỢP QUINOLINE	23
.....	23
3.2. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT QUINOLINE BẰNG ĐIỀU KIỆN TỐI ƯU TRÊN	27
3.3. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO CỦA CÁC HỢP CHẤT QUINOLINE.....	34
3.4. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG SINH CỦA CÁC HỢP CHẤT QUINOLINE	35
KẾT LUẬN	38
KIẾN NGHỊ.....	38
TÀI LIỆU THAM KHẢO	39
PHỤ LỤC	1

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
^1H -NMR	^1H -Nuclear Magnetic Resonance	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
^{13}C -NMR	^{13}C - Nuclear Magnetic Resonance	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon
δ (ppm)	parts per million	Độ dịch chuyển hóa học
J (Hz)	Hertz	Hằng số tương tác
br	broad singlet	
d	doublet	
dd	double doublet	
CDCl_3	Deuterated chloroform	
DMSO	Dimethyl sulfoxide	
NMP	N-methylpyrrolidin-2-one	
t	triplet	
s	singlet	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các chất 53a-d	15
Bảng 2.1. Công thức hóa học, danh pháp, xuất xứ hóa chất thực nghiệm.	17
Bảng 3.1. Khảo sát các chất phụ gia	25
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất phản ứng của quá trình tổng hợp quinoline với sự có mặt của $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%).....	25
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng tới hiệu suất phản ứng của quá trình tổng hợp quinoline với sự có mặt của $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%).....	26
Bảng 3.4. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất quinoline.....	34
Bảng 3.5. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng sinh của các hợp chất quinoline	37

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ

Hình 1.1. Công thức hóa học của Quinoline.....	3
Hình 1.2. Các ví dụ về các hợp chất quinoline có hoạt tính sinh học.....	4
Hình 1.3. Các dẫn xuất 2-sulfonylquinoline được tổng hợp.....	7
Hình 1.4. Cây thuốc Dictamnus dasycarpus	10
Hình 1.5. Mô hình phân tử docking	15
Hình 3.1. Khảo sát thời gian phản ứng tổng hợp quinoline.....	26
Hình 3.2. Các dẫn xuất quinoline từ 56a đến 56p.....	27
Hình 3.3. Cấu tạo hợp chất 56a.....	28
Hình 3.4. Cấu tạo hợp chất 56b.....	28
Hình 3.5. Cấu tạo hợp chất 56c.....	29
Hình 3.6. Cấu tạo hợp chất 56d.....	29
Hình 3.7. Cấu tạo hợp chất 56e.....	29
Hình 3.8. Cấu tạo hợp chất 56m	30
Hình 3.9. Cấu tạo hợp chất 56n.....	30
Hình 3.10. Cấu tạo hợp chất 56o.....	31
Hình 3.11. Cấu tạo hợp chất 56p.....	31
Hình 3.12. Phổ ^1H của hợp chất 56c	32
Hình 3.13. Phổ ^{13}C của hợp chất 56c	33

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Phương pháp tổng hợp xanh hỗ trợ bằng vi sóng để tổng hợp quinoline trong nước dưới dạng dung môi xanh.....	5
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp dẫn xuất quinoline xúc tác bằng hỗn hợp Cu/Zn	8
Sơ đồ 1.3. Tổng hợp dẫn xuất 2-phenylquinoline bằng phản ứng Doebner-Miller, sử dụng xúc tác $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ trong dung môi acetonitrile ở 80°C	9
Sơ đồ 1.4. Sơ đồ phản ứng điều chế dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline.....	12
Sơ đồ 1.5. Cơ chế phản ứng khử - đóng vòng của dẫn xuất quinoline	13
Sơ đồ 1.6. Tổng hợp các dẫn chất 2-aryl-6-dialkylaminoquinazolin-4(3H)-on.....	14
Sơ đồ 3.1. Sơ đồ chung tổng hợp dẫn xuất quinoline	24

MỞ ĐẦU

1. Lý do chọn đề tài

Quinoline là hợp chất dị vòng thơm chứa hệ nhân benzene gắn với nhân pyridine, được tìm thấy tự nhiên trong nhựa than đá và nhiều loại dược liệu [1-3]. Nhờ đặc điểm cấu trúc đặc trưng, quinoline được xem là một khung cấu trúc quan trọng trong lĩnh vực hóa dược, đặc biệt trong việc phát triển các hoạt chất có giá trị như thuốc điều trị sốt rét (quinine, chloroquine), kháng khuẩn (fluoroquinolones) và chống ung thư. [4,5].

Bên cạnh đó, khả năng biến đổi cấu trúc linh hoạt cùng với hoạt tính sinh học đa dạng đã khiến các dẫn xuất của quinoline trở thành đối tượng nghiên cứu được quan tâm rộng rãi trong nhiều năm qua. Nhiều công trình đã chứng minh tiềm năng ứng dụng phong phú của nhóm hợp chất này trong y dược, nổi bật là các hoạt tính chống sốt rét [6-9], kháng khuẩn [10-12] và chống ung thư [13-15].

Trong thời gian gần đây, các nghiên cứu về tổng hợp dẫn xuất quinoline không chỉ nhằm tìm kiếm các phương pháp tổng hợp mới mà còn hướng tới việc nâng cao hiệu suất phản ứng. Đồng thời, việc tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính sinh học tốt phục vụ cho ứng dụng thực tiễn cũng là một mục tiêu quan trọng [16,17]. Các phương pháp tổng hợp kinh điển như Skraup, Combes hay Doebner-Miller đã được cải tiến nhằm tối ưu hóa điều kiện phản ứng, hiệu suất và tính an toàn [16,18].

Từ những cơ sở trên, đề tài “**Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của quinoline và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất chất tổng hợp được**” được thực hiện với mục tiêu tổng hợp các dẫn xuất quinoline bằng phương pháp phù hợp, xác định cấu trúc sản phẩm thu được, đồng thời đánh giá hoạt tính sinh học nhằm định hướng ứng dụng trong lĩnh vực dược phẩm và y học.

2. Mục tiêu của nghiên cứu

- Nghiên cứu và lựa chọn phương pháp thích hợp để tổng hợp các dẫn xuất quinoline.
- Tiến hành tổng hợp một số dẫn xuất của quinoline.
- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư và hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của các hợp chất đã thu được.

3. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp phổ nghiên cứu cấu trúc phân tử như: $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$.
- Các phương pháp sắc kí như: TLC sẽ được sử dụng để tinh chế và tìm hiểu phản ứng.

- Phương pháp đánh giá hoạt tính sinh học:

+ Hoạt tính gây độc tế bào được khảo sát trên các dòng tế bào ung thư ở người (HepG2 và MCF-7) bằng phương pháp MTT theo quy trình đã được công bố bởi Tim Mosman [19-21].

+ Hoạt tính kháng sinh được xác định thông qua việc đo giá trị IC_{50} và MIC trên một số chủng vi sinh vật kiểm định.

4. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu

Quinoline và các dẫn xuất quinoline được tổng hợp từ 2-aminobenzyl alcohol và acetophenone.

5. Nội dung nghiên cứu

Sử dụng phản ứng Friedländer giữa o-aminoaryl (ví dụ o-aminobenzyl alcohol hoặc o-aminobenzaldehyde) và các hợp chất carbonyl (acetophenone hoặc ketone) nhằm tổng hợp các dẫn xuất quinoline.

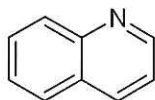
6. Cơ sở khoa học và tính thực tiễn của đề tài

Nghiên cứu được xây dựng dựa trên phản ứng Friedländer giữa 2-aminobenzyl alcohol và acetophenone để tạo ra khung quinoline. Các kết quả thu được sẽ góp phần làm rõ ảnh hưởng của điều kiện phản ứng đến quá trình hình thành sản phẩm, đồng thời cung cấp thêm dữ liệu về các hợp chất có tiềm năng hoạt tính sinh học. Vì vậy, đề tài không chỉ có ý nghĩa về mặt khoa học mà còn có khả năng ứng dụng trong thực tiễn, đặc biệt trong lĩnh vực dược phẩm.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

1.1. QUINOLINE

Quinoline là một hợp chất dị vòng thơm có cấu trúc gồm nhân benzene gắn với nhân pyridine tạo thành công thức phân tử C_9H_7N đặc trưng. Với đặc tính là base bậc ba yếu, quinoline có khả năng tạo muối với acid và tham gia nhiều phản ứng hóa học tương tự nhân benzene và pyridine như phản ứng thế điện tử hoặc thế nucleophin [22-25]. Nhờ cấu trúc bền vững và dễ biến đổi, quinoline đóng vai trò như một khung cấu trúc quan trọng, hiện diện rộng rãi trong các hợp chất có nguồn gốc tự nhiên và các dẫn xuất được tổng hợp; đặc biệt, hệ pyranoquinoline là khung xương của nhiều alkaloid có hoạt tính mạnh [26,27].

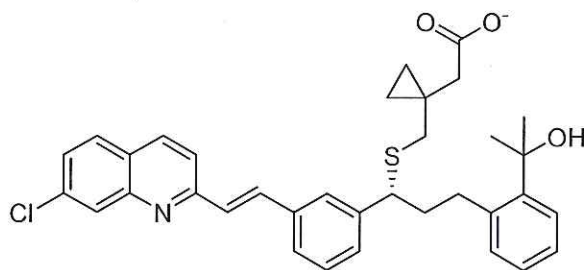


Hình 1.1. Công thức hóa học của Quinoline.

1.2. Các dẫn xuất của Quinoline

1.2.1. Giới thiệu chung

Bên cạnh sự đa dạng về mặt hóa học, các hợp chất mang khung quinoline còn được biết đến rộng rãi nhờ hoạt tính sinh học phong phú. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận khả năng kháng khuẩn [28,29], chống oxy hóa [30], chống ung thư [31,32], kháng viêm [33], kháng sốt rét [34], kháng nấm [35] và kháng Leishmania [36,37] của các dẫn xuất quinoline.



1

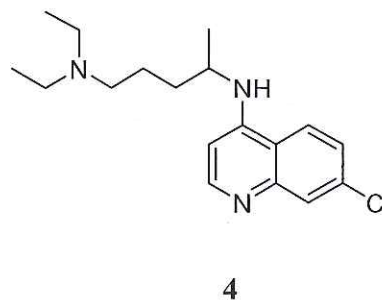
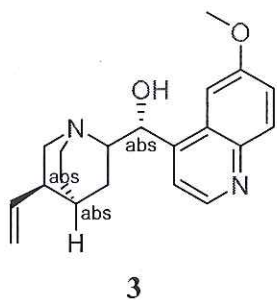
Montelukast - Điều trị hen

phế quản mẫn tính



2

Primaquin - Điều trị sốt rét



Quinin – Thuốc điều trị sốt rét

Cloroquin – Điều trị sốt rét

Hình 1.2. Các ví dụ về các hợp chất quinoline có hoạt tính sinh học.

1.2.2. Phương pháp tổng hợp

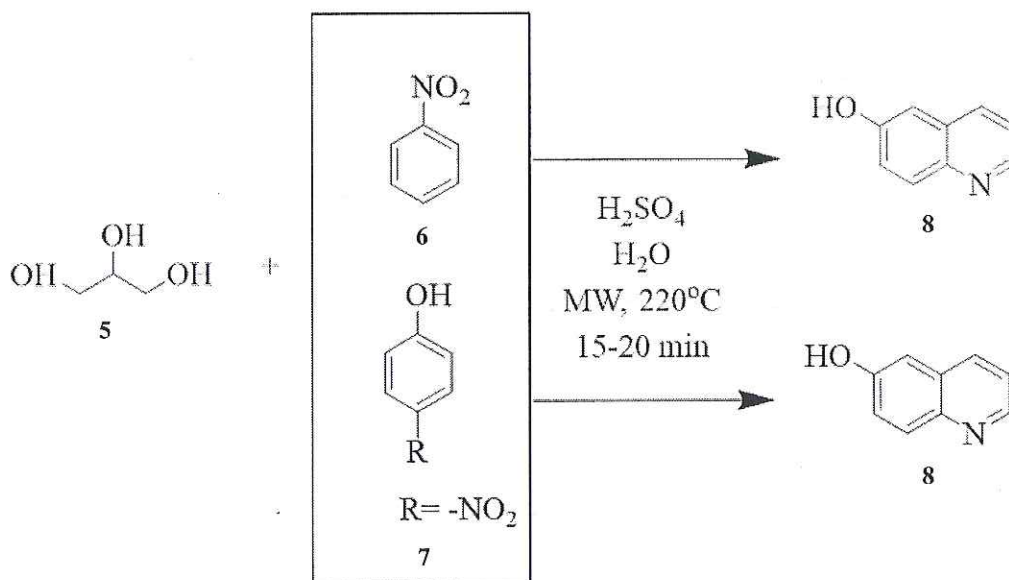
Về mặt tổng hợp, khung quinoline đã được xây dựng thông qua nhiều con đường khác nhau. Các phương pháp truyền thống như Gould-acobs, Friedländer, Pfitzinger, Skraup, Doebner-von Miller và Conrad-Limpach, từ lâu đã được ứng dụng rộng rãi và đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành cấu trúc quinoline [38-40]. Trong thời gian gần đây, nghiên cứu tập trung cải tiến quy trình tổng hợp nhằm nâng cao hiệu suất phản ứng, đồng thời giảm thiểu ảnh hưởng đến môi trường và lựa chọn điều kiện phản ứng phù hợp hơn. Những hướng tiếp cận hiện đại bao gồm tổng hợp không sử dụng kim loại chuyển tiếp [41-43], ứng dụng sóng siêu âm làm xúc tác [44-46] và các quy trình “xanh” thân thiện môi trường. Các phương pháp này đã mở ra nhiều tiềm năng trong việc tạo ra các dẫn xuất quinoline mới [47-50].

** Tổng hợp 6-hydroxyquinoline bằng phương pháp tổng hợp xanh hỗ trợ vi sóng trong nước dưới dạng dung môi xanh*

Saggadi và cộng sự (2016) [51] đã phát triển một hướng tiếp cận đáng chú ý trong tổng hợp 6-hydroxyquinoline thông qua việc phát triển một quy trình một nồi (one-pot) kết hợp giữa phản ứng Skraup cải tiến và sự sắp xếp lại Bamberger. Phương pháp của nhóm tác giả sử dụng ba loại chất xuất phát thông dụng là p-aminophenol, p-nitrophenol và nitrobenzene, cho phép khảo sát mức độ ảnh hưởng của từng tiền chất đến hiệu suất phản ứng. Điểm nổi bật của quy trình là việc áp dụng gia nhiệt vi sóng, giúp quá trình phản ứng diễn ra nhanh hơn đáng kể qua đó giảm thời gian thực hiện xuống chỉ còn 15-20 phút, ngắn hơn rất nhiều so với các quy trình nhiệt truyền thống của phản ứng Skraup.

Một điểm nổi bật của phương pháp này là sử dụng nước làm dung môi, phù hợp định hướng “hóa học xanh” nhằm hạn chế sử dụng dung môi có độc tính cao. Cơ chế phản ứng diễn ra thông qua quá trình oxy hóa - khử đặc trưng của Skraup để hình thành khung quinoline, đồng thời nhóm hydroxyl tại vị trí số 6 được thiết lập nhờ sự chuyển vị Bamberger của các chất trung gian tương ứng. Kết quả thực nghiệm cho thấy bản chất tiền chất có vai trò quan trọng quyết định đến hiệu suất phản ứng: p-aminophenol chỉ đạt 27%, p-nitrophenol đạt 55%, trong khi nitrobenzene cho hiệu suất cao nhất đạt 77%. Điều này cho thấy nitrobenzene là tiền chất phù hợp nhất trong điều kiện phản ứng có hỗ trợ vi sóng.

So với các phương pháp truyền thống, quy trình của Saggadi và cộng sự được đánh giá cao nhờ: (i) thời gian phản ứng nhanh, (ii) điều kiện thân thiện môi trường, (iii) thao tác đơn giản và (iv) hiệu suất cải thiện đáng kể ở một số chất xuất phát. Tuy nhiên, hiệu suất thấp đối với p-aminophenol cũng cho thấy cần tối ưu thêm điều kiện để mở rộng phạm vi áp dụng. Phương pháp này minh chứng cho xu hướng hiện nay trong tổng hợp quinoline: ứng dụng vi sóng, giảm dung môi độc hại và rút ngắn thời gian thực hiện đồng thời nâng cao hiệu suất tổng hợp, đồng thời tạo ra các dẫn xuất quinoline định hướng ứng dụng trong dược học.

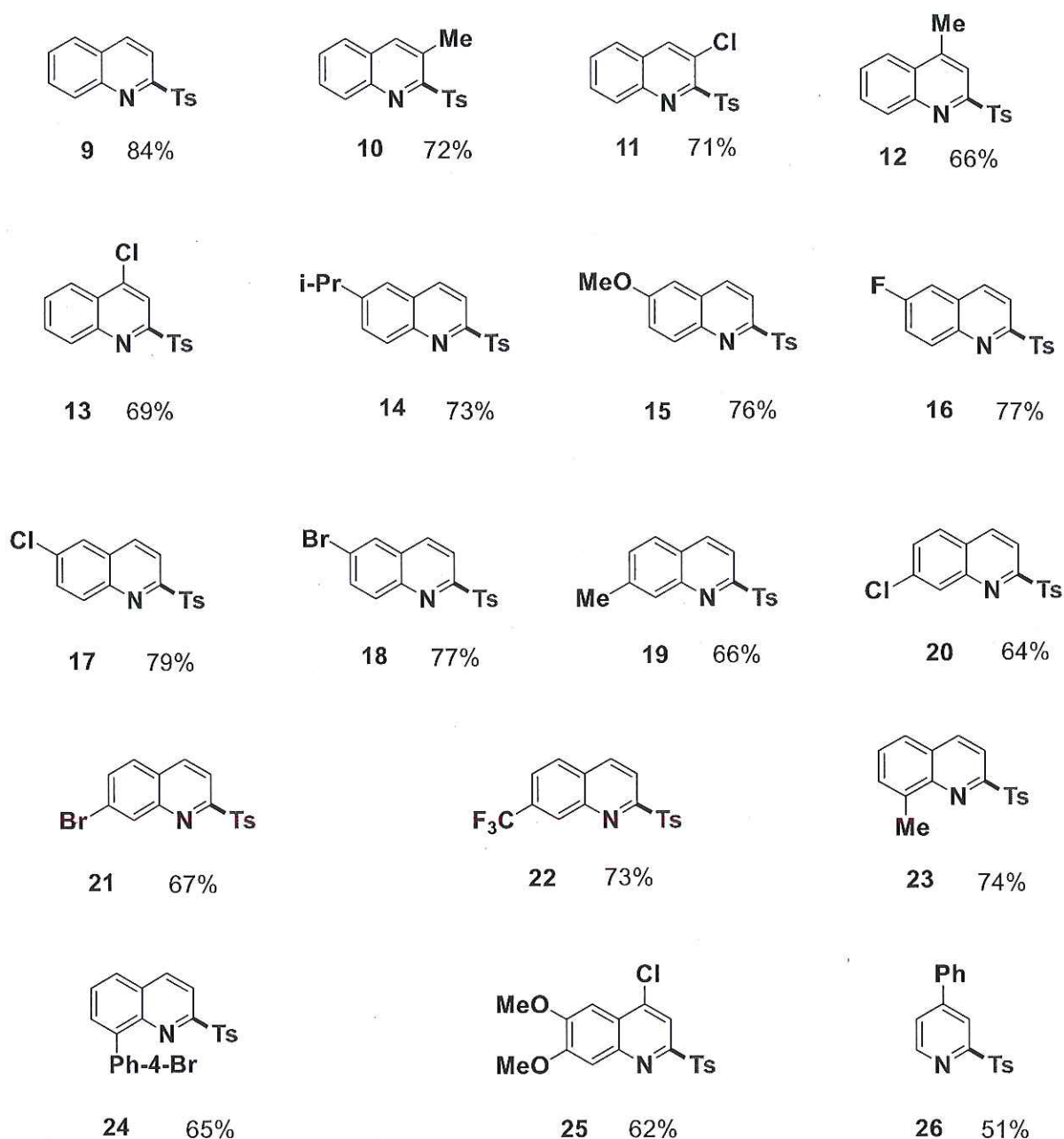


Sơ đồ 1.1. Phương pháp tổng hợp xanh hỗ trợ bằng vi sóng để tổng hợp quinoline trong nước dưới dạng dung môi xanh

*** Tổng hợp 2-sulfonylquinoline bằng phản ứng amin hóa quinoline N - oxide có xúc tác bạc**

Xie và cộng sự (2018) [52] đã giới thiệu một phương pháp tổng hợp 2-sulfonylquinoline đáng chú ý thông qua phản ứng giữa quinoline N-oxide và sodium sulfinate, trong đó không sử dụng kim loại chuyển tiếp hay dung môi hữu cơ. Đây được xem là một hướng tiếp cận thân thiện môi trường và phù hợp với nguyên tắc của hóa học xanh trong tổng hợp dị vòng. Quy trình thực nghiệm được tiến hành trong một bình cầu đáy tròn, lần lượt cho vào quinoline N-oxide (0,3 mmol), diethylamine (0,6 mmol), CS₂ (0,45 mmol) và sulfonyl chloride (0,6 mmol) trong dung môi CH₂Cl₂ (3 ml). Hỗn hợp được khuấy ở điều kiện nhiệt độ phòng trong khoảng 15-30 phút và được theo dõi bằng TLC. Khi phản ứng kết thúc, bổ sung thêm CH₂Cl₂ (10 mL) và nước (10 mL), sau đó tách lớp. Pha nước được chiết lại bằng CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Các dịch chiết hữu cơ sau khi thu được gộp chung, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, tiến hành lọc và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm bằng cô quay. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn.

Cơ chế phản ứng được đề xuất liên quan đến quá trình hoạt hóa quinoline N-oxide, tạo điều kiện cho nhóm sulfinate gắn chọn lọc tại vị trí C-2 của khung quinoline mà không cần xúc tác kim loại - yếu tố thường thấy trong nhiều phản ứng sulfonyl hóa truyền thống. Nhờ đó, phương pháp này giảm đáng kể chi phí, lượng chất thải và rủi ro độc hại so với các quy trình thông thường.



Hình 1.3. Các dẫn xuất 2-sulfonylquinoline được tổng hợp

Kết quả cho thấy hiệu suất tổng hợp các dẫn xuất 2-sulfonyl-quinoline thu được nằm trong khoảng 51-84%, trong đó phần lớn mẫu đạt mức từ 70-79%, phản ánh khả năng chuyển hóa tốt và độ ổn định cao của phương pháp. Nhóm halogen (F, Cl, Br) cho hiệu suất 74-79%, chứng tỏ các nhóm hút electron cường độ vừa phải không gây cản trở cơ chế tấn công sulfonyl hóa. Các dẫn xuất mang nhóm đẩy electron như Me, OMe, i-Pr ghi nhận hiệu suất dao động 68-76%, hơi thấp hơn một số trường hợp có thể liên quan đến yếu tố lập thể ảnh hưởng tại vị trí vùng gần tâm phản ứng làm hạn chế tiếp cận chất tác nhân sulfonyl. Đáng chú ý, nhóm CF_3 - có tính hút electron mạnh vẫn duy

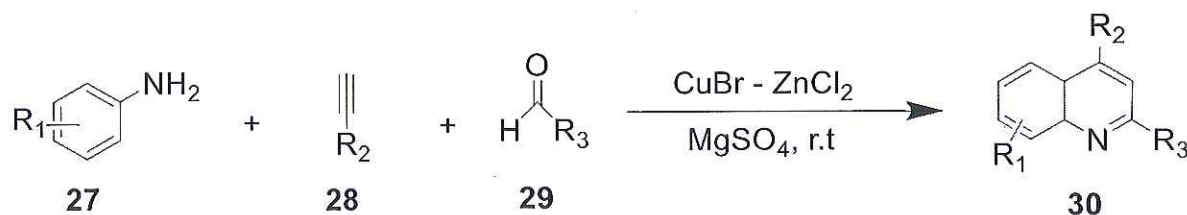
trì hiệu suất cao khoảng 72-73%, cho thấy hệ phản ứng ít phụ thuộc vào độ phân cực điện tử của vòng quinoline. Ngược lại, một số mẫu có hiệu suất thấp hơn (51-63%) thường rơi vào các cấu trúc vòng kền hoặc mang nhóm thế gần vị trí C2, dẫn đến giảm độ linh động phân tử hoặc khó tinh sạch sản phẩm trong quá trình phân tách.

*** Tổng hợp dẫn xuất quinoline xúc tác bằng hỗn hợp Cu/Zn**

Mondal và cộng sự (2019) [53] đã đề xuất một phương pháp tổng hợp quinoline dựa trên phản ứng đa thành phần giữa anilin, alkyne và aldehyde dưới sự hỗ trợ của hệ xúc tác kép Zn(II)/Cu(I). Cách tiếp cận này cho phép hình thành trực tiếp khung quinoline chỉ trong một bước duy nhất, nhờ đó giúp rút ngắn thời gian tổng hợp và đồng thời giảm số lượng thao tác thực hiện so với các quy trình truyền thống. Việc sử dụng hai kim loại rẻ tiền, dễ tìm và ít độc như Zn và Cu cũng góp phần làm tăng tính khả thi và kinh tế của phương pháp.

Cơ chế phản ứng được đề xuất cho thấy Zn (II) đóng vai trò hoạt hóa nhóm carbonyl của aldehyde, trong khi Cu (I) xúc tiến quá trình phản ứng tạo vòng với alkyne, tạo điều kiện thuận lợi để hình thành khung dị vòng quinoline thông qua chuỗi chuyển hóa liên tục trong cùng một hệ phản ứng. Nhờ tính cộng hưởng trong hoạt tính xúc tác của hai kim loại, quá trình phản ứng diễn ra nhanh và đạt hiệu suất khá cao ở nhiều tổ hợp cơ chất khác nhau.

Tuy nhiên, phương pháp này vẫn tồn tại một số hạn chế nhất định. Việc sử dụng đồng thời hai xúc tác khiến quá trình tối ưu điều kiện phản ứng trở nên phức tạp, vì nồng độ và tỉ lệ không phù hợp giữa Zn(II) và Cu(I) có thể dẫn đến các đường phản ứng cạnh tranh và hình thành sản phẩm phụ. Ngoài ra, trong một số trường hợp, độ chọn lọc của phản ứng chưa cao, làm giảm độ tinh khiết của sản phẩm và cần thêm các bước tinh chế sau phản ứng. Vì vậy, cần tiếp tục nghiên cứu để hoàn thiện phương pháp và mở rộng khả năng áp dụng trong thực tiễn.



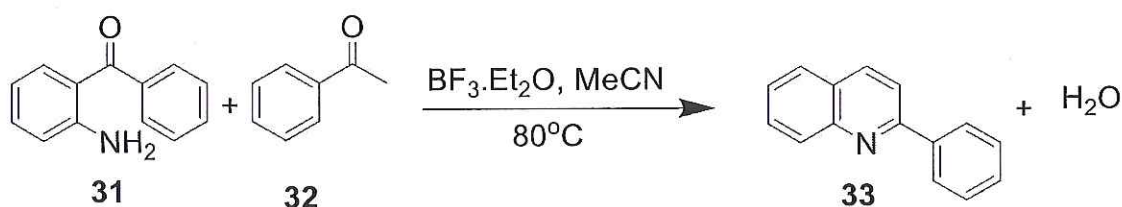
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp dẫn xuất quinoline xúc tác bằng hỗn hợp Cu/Zn

*** Tổng hợp dẫn xuất 2-phenylquinoline bằng phản ứng Doebner–Miller**

Wu và cộng sự (2022) [54] đã phát triển phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-phenylquinoline thông qua phản ứng Doebner-Miller, sử dụng xúc tác $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ trong môi trường acetonitrile ở nhiệt độ 80°C . Quy trình tổng hợp được tối ưu hóa cho phép thu nhận sản phẩm với hiệu suất cao, dao động từ 72-88%, cho thấy tính hiệu quả của hệ xúc tác và điều kiện phản ứng được lựa chọn.

Các hợp chất sau tổng hợp tiếp tục được khảo sát hoạt tính sinh học và cho thấy khả năng kháng khuẩn đáng kể đối với hai chủng vi khuẩn phổ biến gồm *Staphylococcus aureus* và *Escherichia coli*. Kết quả này chứng minh tiềm năng của khung cấu trúc 2-phenylquinoline như một hướng phát triển các tác nhân kháng khuẩn mới.

Xét về ưu điểm, phương pháp này có điều kiện phản ứng tương đối đơn giản, dễ triển khai; hiệu suất tổng hợp cao; và sản phẩm thu được thể hiện hoạt tính sinh học rõ rệt, góp phần củng cố giá trị ứng dụng của phản ứng Doebner-Miller trong hóa dược. Tuy nhiên, vẫn tồn tại một số hạn chế cần lưu ý. Việc sử dụng $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ - một loại acid Lewis mạnh có tính ăn mòn và độc hại - chưa phù hợp với xu hướng phát triển các quy trình tổng hợp an toàn và thân thiện môi trường. Bên cạnh đó, hoạt tính sinh học mới chỉ được thực hiện trên hai chủng vi khuẩn, chưa khảo sát phổ, tác dụng kháng khuẩn rộng hơn, cũng như chưa làm rõ cơ chế tác động ở cấp độ phân tử. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu mở rộng để nhằm cải thiện tính “xanh” của quy trình và đánh giá toàn diện hơn tiềm năng sinh học của các dẫn xuất thu được sau phản ứng.



Sơ đồ 1.3. Tổng hợp dẫn xuất 2-phenylquinoline bằng phản ứng Doebner–Miller, sử dụng xúc tác $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ trong dung môi acetonitrile ở 80°C

*** Tổng hợp dẫn xuất quinoline mang nhóm amin hoặc amide**

Zhang và cộng sự (2023) [55] đã thiết kế và tổng hợp một loạt dẫn xuất quinoline mang nhóm amin hoặc amide để nhằm khảo sát tiềm năng ứng dụng trong điều trị ung thư. Kết quả thử nghiệm in vitro cho thấy nhiều hợp chất trong nhóm này biểu hiện hoạt tính gây độc tế bào đáng kể trên dòng tế bào ung thư đại trực tràng HCT116, với giá trị IC_{50} dao động trong khoảng 2,4-12,8 μ M, phản ánh khả năng ức chế sự tăng sinh tế bào hiệu quả.

Nghiên cứu cơ chế cho thấy các hợp chất này có thể ức chế sự phát triển của tế bào thông qua việc hoạt hóa con đường apoptosis phụ thuộc p53. Cụ thể, sự kích hoạt p53 dẫn đến quá trình dừng chu kỳ tế bào tại pha G2/M, từ đó làm giảm sự phân chia tế bào. Đồng thời, quá trình chết tế bào theo chương trình được thúc đẩy thông qua việc hoạt hóa các enzyme caspase-3 và caspase-9. Những kết quả trên chứng minh rằng các dẫn xuất quinoline mang nhóm amin và amide là những cấu trúc tiềm năng trong nghiên cứu phát triển thuốc chống ung thư, đặc biệt nhờ khả năng ức chế tăng sinh tế bào mạnh. Tuy nhiên, để khẳng định giá trị ứng dụng, cần tiếp tục mở rộng nghiên cứu trên nhiều dòng tế bào khác nhau, đồng thời tiến hành đánh giá độc tính và hiệu quả trên mô hình in vivo nhằm làm rõ hơn tiềm năng thực tiễn của các hợp chất này.

*** Tổng hợp các alkaloid quinoline từ cây thuốc *Dictamnus dasycarpus***

Nguyễn Kim Phi Phụng và cộng sự (2015) đã thực hiện nghiên cứu liên quan đến việc phân lập, biến đổi cấu trúc và tổng hợp các alkaloid quinoline có nguồn gốc từ cây dược liệu *Dictamnus dasycarpus*, bao gồm các bước từ tách chiết hợp chất tự nhiên đến biến đổi hóa học nhằm tạo ra các dẫn xuất mới [56].



Hình 1.4. Cây thuốc *Dictamnus dasycarpus*.

Nhóm tác giả đã thực hiện các phản ứng alkyl hóa, acyl hóa và tạo vòng trên khung quinoline, thu được nhiều dẫn xuất mới. Cấu trúc của các sản phẩm được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, MS, NMR và bước đầu cho thấy tiềm năng kháng viêm, kháng khuẩn, chống ung thư, là nền tảng cho việc nghiên cứu và phát triển thuốc mới. Ưu điểm nổi bật của nghiên cứu là khai thác nguồn dược liệu bản địa, đồng thời thực hiện đầy đủ từ tách chiết đến biến đổi cấu trúc và đánh giá hoạt tính. Tuy nhiên, hạn chế là số lượng dẫn xuất mới chưa nhiều và hoạt tính sinh học mới dừng ở mức ban đầu, chưa đi sâu vào cơ chế tác dụng cũng như chưa được khảo sát trên nhiều dòng tế bào khác nhau.

**** Tổng hợp dẫn xuất quinoline bằng phản ứng Friedlander giữa các ketone thơm và aminobenzophenone***

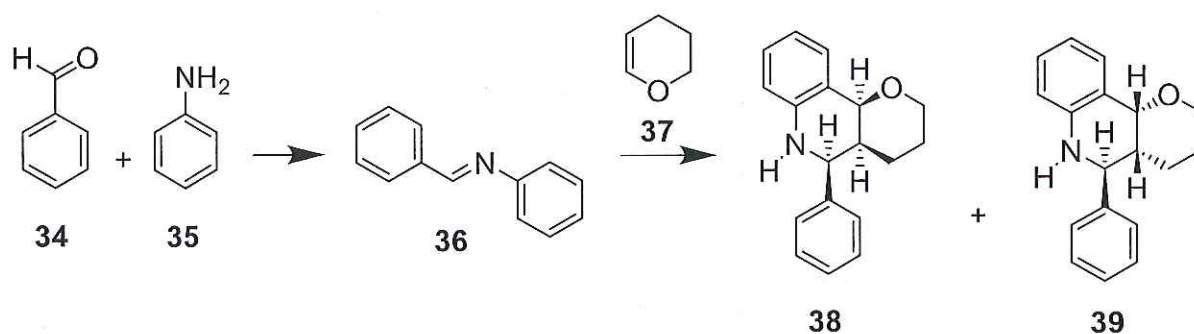
Nguyễn Thị Hoài và cộng sự (2019) [57] đã tổng hợp thành công năm dẫn xuất quinoline mới thông qua phản ứng Friedlander giữa các ketone thơm và aminobenzophenone. Phản ứng được tối ưu hóa và cho hiệu suất tương đối cao, dao động từ 55-82%, chứng minh tính khả thi và độ tin cậy của quy trình tổng hợp.

Các hợp chất thu được đã được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên hai dòng tế bào ung thư phổ biến là HepG2 (ung thư gan) và MCF-7 (ung thư vú). Kết quả cho thấy dẫn xuất chứa nhóm methoxy tại vị trí para trên nhân thơm thể hiện hoạt tính mạnh nhất trong nhóm nghiên cứu. Điều này gợi ý rằng các nhóm thế có khả năng cho electron đóng vai trò quan trọng trong việc tăng cường tương tác giữa khung quinoline và đích sinh học.

Nghiên cứu có ưu điểm đáng ghi nhận khi kết hợp đồng thời giữa tổng hợp hữu cơ và thử nghiệm sinh học, qua đó giúp xác định được định hướng tối ưu hóa cấu trúc ban đầu. Quy trình phản ứng cũng đơn giản, hiệu suất tốt và phù hợp để mở rộng quy mô. Tuy nhiên, vẫn còn một số hạn chế như số lượng dẫn xuất khảo sát còn tương đối ít, phạm vi cơ chất chưa rộng và nghiên cứu mới chỉ tập trung vào hoạt tính gây độc tế bào, chưa mở rộng sang các hoạt tính khác như kháng viêm và kháng khuẩn hoặc đánh giá cơ chế tác động, vốn cần thiết để định hướng phát triển thuốc toàn diện hơn.

*** Tổng hợp dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline thông qua phản ứng giữa 4-hydroxycoumarin và các enal, dưới sự xúc tác của ionic liquid**

Nguyễn Hữu Tài và cộng sự (2021) [58] đã triển khai nghiên cứu tổng hợp một loạt dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline thông qua phản ứng giữa 4-hydroxycoumarin và các enal, dưới sự xúc tác của ionic liquid được tạo thành từ L-proline và p-toluenesulfonic acid. Hệ xúc tác này đóng vai trò như một môi trường phản ứng thân thiện và đồng thời cho phép tiến hành phản ứng trong điều kiện (50°C trong 2 giờ, không cần sử dụng các dung môi hữu cơ, đáp ứng tiêu chí của hóa học xanh.



Sơ đồ 1.4. Sơ đồ phản ứng điều chế dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline

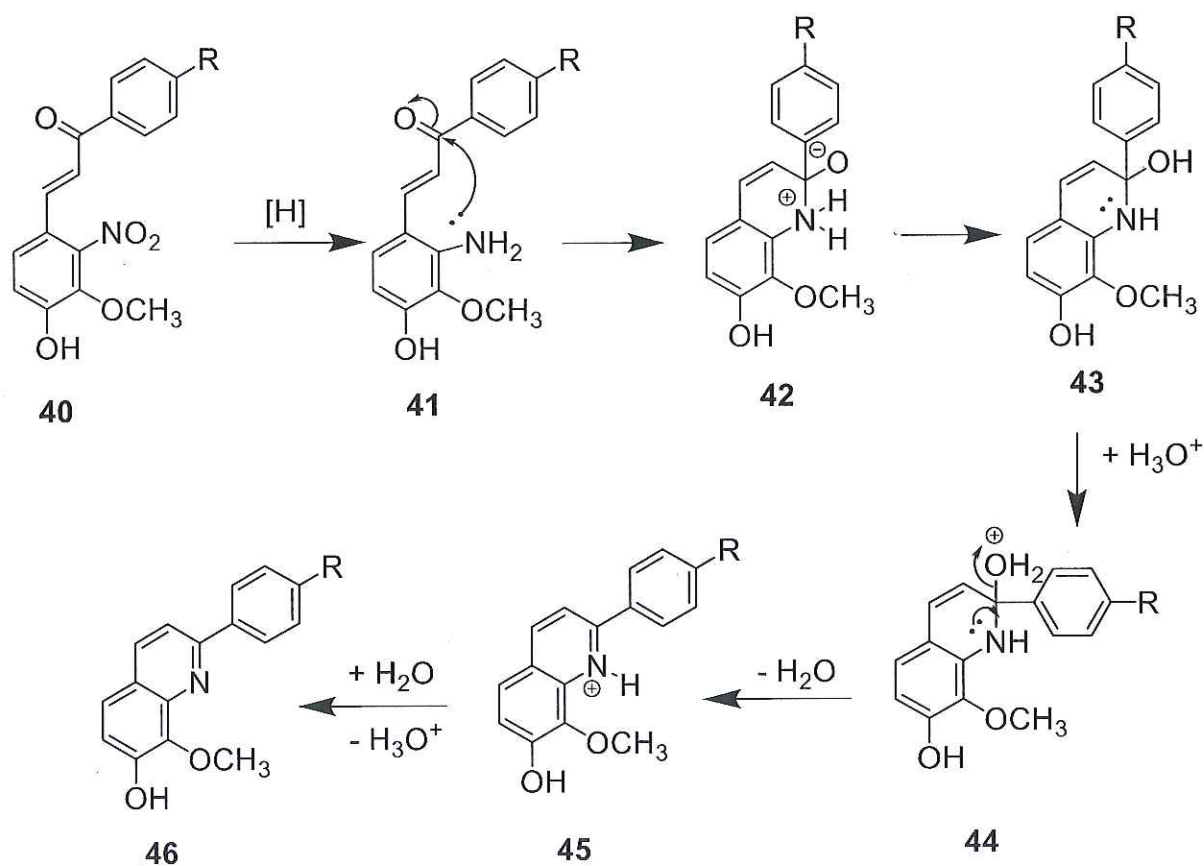
Phản ứng cho ra hai diastereomer với hiệu suất khá cao, đồng thời quy trình thực hiện đơn giản, dễ theo dõi và có khả năng mở rộng. Điều này chủ yếu nhờ vào tính bền cũng như khả năng tái sử dụng nhiều lần của ionic liquid được sử dụng làm môi trường phản ứng. Những ưu điểm này góp phần nâng cao giá trị ứng dụng của phương pháp, đặc biệt trong bối cảnh xu hướng tổng hợp hiện đại ưu tiên vật liệu xúc tác thân thiện với môi trường và góp phần giảm thiểu chất thải. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn còn một số hạn chế cần được xem xét. Trước hết, các dẫn xuất pyranoquinoline thu được chưa được đánh giá về hoạt tính sinh học, do đó tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực dược học vẫn chưa được làm rõ. Ngoài ra, việc kiểm soát tỷ lệ tạo thành hai diastereomer còn gặp khó khăn, dẫn đến độ chọn lọc của phản ứng chưa cao. Đây là một yếu tố quan trọng cần được cải thiện nhằm tối ưu hóa quy trình tổng hợp các hợp chất dị vòng có cấu trúc phức tạp.

*** Tổng hợp dẫn xuất 8-methoxy-2-arylquinolin-7-ol bắt nguồn từ nguyên liệu tự nhiên vanillin**

Trương Minh Lương (2024) [59] đã tiến hành báo cáo một quy trình tổng hợp các dẫn xuất 8-methoxy-2-arylquinolin-7-ol bắt nguồn từ nguyên

liệu tự nhiên vanillin. Phương pháp này được triển khai thông qua chuỗi phản ứng liên tiếp gồm ester hóa, nitrat hóa, aldol condensation, và cuối cùng là cycl hóa để hình thành khung quinoline dị vòng. Các sản phẩm thu được đã được xác định cấu trúc bằng phương pháp phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và khối phổ, chứng minh độ tinh khiết cao và tính xác thực của sản phẩm.

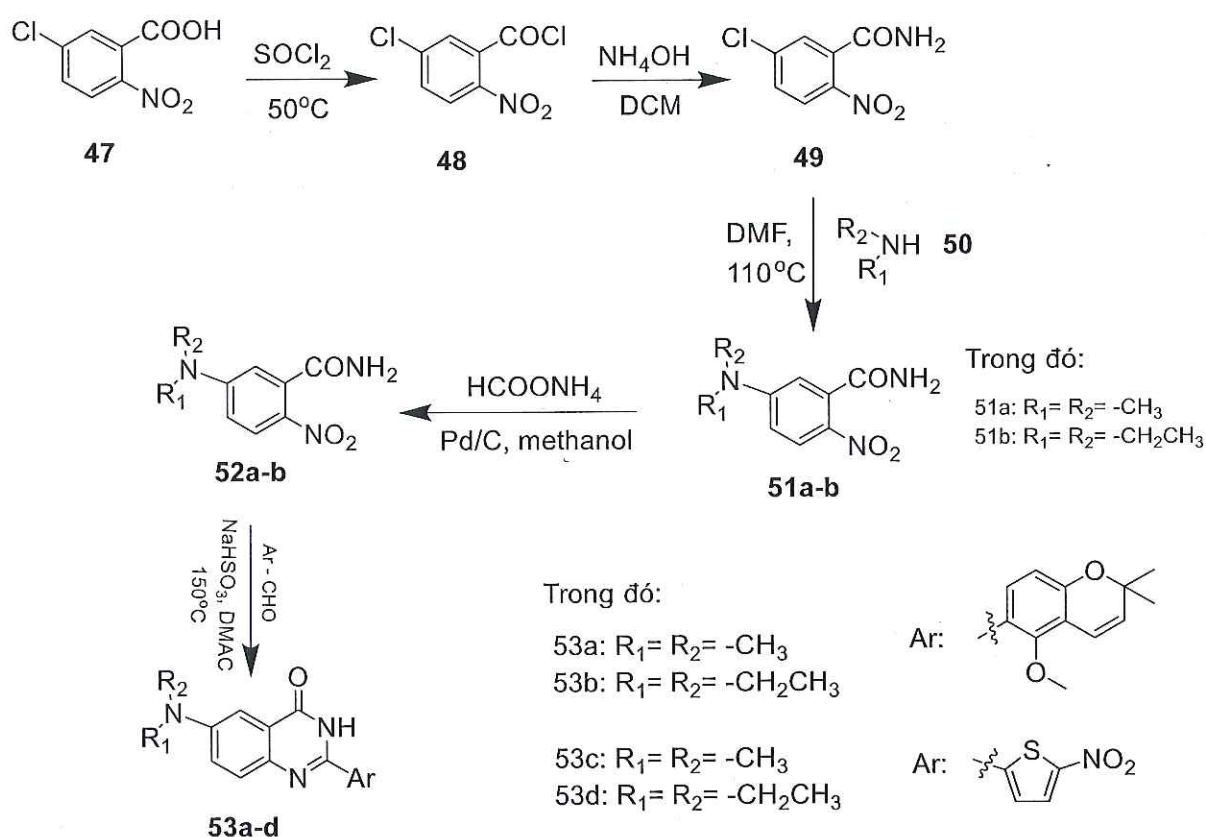
Hướng tiếp cận của nghiên cứu mang nhiều ưu điểm đáng chú ý. Đặc biệt là việc tận dụng nguồn nguyên liệu tự nhiên sẵn có và quy trình tổng hợp rõ ràng, dễ theo dõi và có khả năng mở rộng linh hoạt sang nhiều dẫn xuất khác nhau bằng cách thay đổi aldehyde sử dụng trong phản ứng aldol. Nhờ vậy, phương pháp này góp phần tạo nền tảng cho việc phát triển các hợp chất quinoline đa dạng từ nguồn nguyên liệu bền vững. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn còn một số hạn chế nhất định. Các nội dung mới chỉ tập trung vào khía cạnh tổng hợp và xác định cấu trúc, trong khi các đánh giá về hoạt tính sinh học của các hợp chất chưa được thực hiện. Vì vậy, tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực dược học vẫn chưa được làm rõ và cần có thêm các nghiên cứu tiếp theo nhằm khảo sát hoạt tính sinh học, cơ chế tác động cũng như khả năng ứng dụng thực tiễn của các dẫn xuất.



Sơ đồ 1.5. Cơ chế phản ứng khử - đóng vòng của dẫn xuất quinoline

* *Tổng hợp dẫn xuất 2-aryl-6-dialkylaminoquinazolin-4(3H)-one (VIa-d) từ nguyên liệu ban đầu là 5-chloro-2-nitrobenzoic acid*

Nguyễn Thị Mỹ Huệ và cộng sự (2024) [60] đã thành công trong việc tổng hợp bốn dẫn xuất 2-aryl-6-dialkylaminoquinazolin-4(3H)-one (**53a-d**), bắt đầu từ nguyên liệu ban đầu là 5-chloro-2-nitrobenzoic acid. Các hợp chất này được ghi nhận là mới, chưa từng được công bố trước đó, qua đó mở ra hướng nghiên cứu triển vọng trong lĩnh vực hóa dược. Cấu trúc của sản phẩm được xác định thông qua các phương pháp phổ hiện đại như NMR, MS và IR, đảm bảo độ tin cậy và độ tinh khiết cao của các hợp chất thu được. Sau đó, các dẫn xuất này được tiến hành đánh giá hoạt tính sinh học *in vitro* trên hai dòng tế bào ung thư điển hình là KB (ung thư miệng) và MCF-7 (ung thư vú), nhằm bước đầu khảo sát tiềm năng ứng dụng trong phát triển các tác nhân chống ung thư.

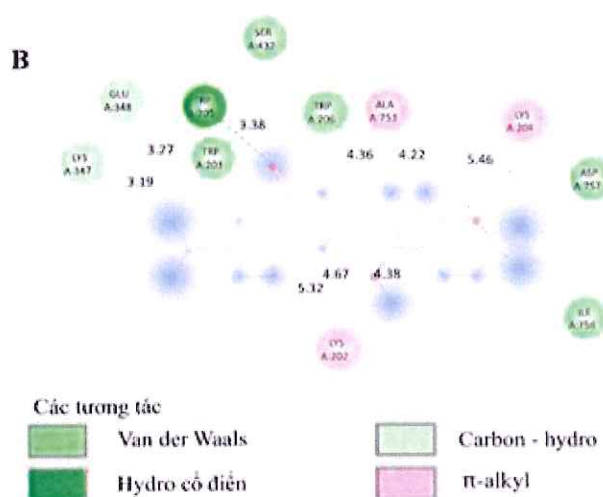


Sơ đồ 1.6. Tổng hợp các dẫn xuất 2-aryl-6-dialkylaminoquinazolin-4(3H)-on

TT	Hợp chất	Giá trị IC ₅₀			
		KB		MCF7	
		($\mu\text{g/ml}$)	(μM)	($\mu\text{g/ml}$)	(μM)
1	53a	12.42 \pm 0.82	32.91 \pm 2.17	77.15 \pm 4.03	204.4 \pm 10.68
2	53b	46.93 \pm 3.25	115.73 \pm 8.01	81.40 \pm 4.94	200.74 \pm 12.18
3	53c	84.70 \pm 1.58	267.75 \pm 4.99	101.51 \pm 2.34	320.89 \pm 7.4
4	53d	39.40 \pm 1.60	114.41 \pm 4.65	85.07 \pm 4.34	247.02 \pm 12.6
	Ellipticine	0.43 \pm 0.03	1.75 \pm 0.12	0.45 \pm 0.04	1.83 \pm 0.16

Bảng 1.1. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các chất 53a-d

Các kết quả thu được từ việc đánh giá hoạt tính sinh học cho thấy, các dẫn xuất **53a-d** đều có khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư trên hai dòng KB và MCF-7, tuy nhiên mức độ tác dụng thấp hơn so với Ellipticin. Trong số đó, chất **53a** đã thể hiện hoạt tính tốt nhất với giá trị IC₅₀ lần lượt là 12,42 $\mu\text{g/ml}$ (KB) và 75,15 $\mu\text{g/ml}$ (MCF-7).



Hình 1.5. Mô hình phân tử docking

Mô hình docking cho thấy **53a** có khả năng liên kết tốt vào trung tâm hoạt động của protein topoisomerase I với năng lượng liên kết -7,8 kcal/mol, gợi ý tiềm năng và phát triển thành hợp chất kháng ung thư mới.

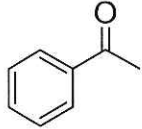
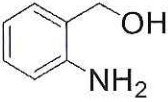
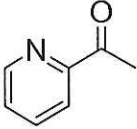
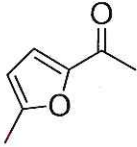
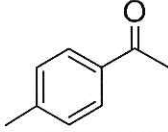
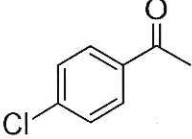
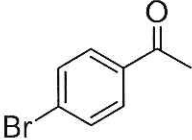
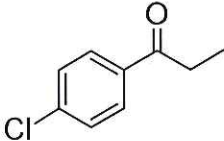
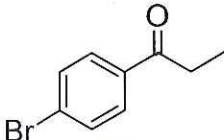
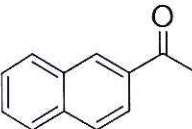
Nghiên cứu này có ưu điểm nổi bật là tổng hợp được các hợp chất mới đồng thời kết hợp đánh giá hoạt tính sinh học và mô hình docking, đồng thời xác định mối liên hệ giữa cấu trúc hóa học và hoạt tính sinh học. Tuy nhiên, vẫn còn hạn chế là phạm vi đánh giá sinh học còn giới hạn, cần mở rộng sang các dòng tế bào khác và các thử nghiệm in vivo để đánh giá đầy đủ tiềm năng điều trị.

CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM

2.1. HÓA CHẤT VÀ THIẾT BỊ

2.1.1. Hóa chất

Bảng 2.1. Công thức hóa học, danh pháp, xuất xứ hóa chất thực nghiệm

TT	Công thức hóa học	Danh pháp	Xuất xứ
1		acetophenone	Merck
2		2-aminobenzyl alcohol	Merck
3		1-(pyridin-2-yl)ethanone)	Merck
4		1-(5-methylfuran-2-yl)ethanone)	Merck
5		1-(4-methylphenyl)ethanone)	Merck
6		1-(4-chlorophenyl)ethanone)	Merck
7		1-(4-bromophenyl)ethanone)	Merck
8		1-(4-chlorophenyl)propan-1-one)	Merck
9		1-(4-bromophenyl)propan-1-one)	Merck
10		1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)ethanone)	Merck

Các hóa chất và dung môi sử dụng cho nghiên cứu được mua từ công ty Merck. Các dung môi để tinh chế và làm sạch được mua từ trong nước và sử dụng trực tiếp không tinh chế lại.

Các tác nhân khác cho phản ứng: $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, các dung môi phản ứng (methanol, ethanol, DMSO, dichloromethane).

Dung môi mua của Trung Quốc dùng tinh chế sản phẩm sau khi tổng hợp: methanol, dichloromethane, n-hexan, ethyl acetate đều được làm sạch trước khi đưa vào sử dụng.

Bản mỏng: TLC silica gel 60 F₂₅₄, được cung cấp bởi Merck.

2.1.2. Thiết bị

Các thiết bị được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm:

- Hệ cô quay chân không (IKA RV 10 Digital kết hợp bơm IKA RV 10 Basic)
- Đèn UV hoạt động ở bước sóng 254 và 366 nm
- Máy khuấy từ IKA RH Basic 2
- Tủ hút khí độc
- Cân phân tích Ohaus Explorer Pro EP613C (610 g/0,001 g)
- Dụng cụ thủy tinh thông dụng trong phòng thí nghiệm.

2.2. PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH ĐỘ SẠCH VÀ NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC CỦA SẢN PHẨM

2.2.1. Sắc ký bản mỏng (TLC)

Quá trình phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC), đồng thời sản phẩm thu được cũng được kiểm tra độ tinh khiết bằng kỹ thuật này. Hệ dung môi triển khai bao gồm các hỗn hợp như n-hexane/ethyl acetate, heptane/ethyl acetate và dichloromethane/methanol với các tỷ lệ thích hợp.

2.2.2. Sắc ký cột

Sản phẩm sau phản ứng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột sử dụng silica gel (kích thước hạt 40-230 mesh) làm pha tĩnh.

Cột sắc ký có kích thước khoảng 20×50 mm. Hệ dung môi rửa giải thường dùng là các hỗn hợp như n-hexane/ethylacetate, heptane/ethylacetate hoặc dichloromethane/methanol, tùy thuộc vào đặc tính của từng hợp chất cần tách.

2.2.3. Phương pháp xác định cấu trúc

Cấu trúc các hợp chất tổng hợp được xác định bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$. Phổ được đo trên máy BRUKER AVANCE 500 MHz tại Phòng phân tích cấu trúc, Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Các phép đo thực hiện ở tần số 500 MHz (^1H) và 125 MHz (^{13}C), sử dụng các dung môi CDCl_3 , CD_3OD và DMSO-d_6 , và TMS làm chất chuẩn nội.

2.3. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO in-vitro

2.3.1. Nguyên lí:

Hoạt tính gây độc tế bào được xác định bằng phương pháp MTT do Tim Mosmann đề xuất (1983) [19]. Phương pháp này dựa trên khả năng chuyển hóa muối tetrazolium MTT (có màu vàng) thành sản phẩm formazan (màu tím) dưới tác động của enzym dehydrogenase trong ty thể của tế bào còn sống. Lượng formazan tạo thành phản ánh số lượng tế bào khả thi trong mẫu thử [19,20].

Sau khi ủ, tinh thể formazan được hòa tan trong DMSO và tiến hành đo mật độ quang tại bước sóng 540 nm. Mức độ gây độc tế bào được biểu thị thông qua giá trị IC_{50} , tương ứng với nồng độ chất cần thiết để ức chế 50% sự phát triển của tế bào [20].

2.3.2. Chuẩn bị thí nghiệm:

Các dòng tế bào ung thư sử dụng trong nghiên cứu có nguồn gốc từ American Type Culture Collection (ATCC), bao gồm: HepG2 và MCF. Tế bào được bảo quản trong nitơ lỏng và cần được hoạt hóa trước khi tiến hành thí nghiệm [21].

Tế bào được bảo quản trong nitơ lỏng và được hoạt hóa trước khi sử dụng. Quá trình nuôi cấy được thực hiện trong môi trường DMEM hoặc MEME bổ sung 7-10% FBS cùng các thành phần thiết yếu khác. Điều kiện nuôi cấy được duy trì ổn định ở 37°C , 5% CO_2 và độ ẩm cao, đảm bảo vô trùng. Các tế bào đang ở pha sinh trưởng lũy thừa được lựa chọn cho các thử nghiệm sinh học [21,69].

Mẫu thử được hòa tan trong DMSO để tạo dung dịch gốc nồng độ 20 mg/ml, sau đó pha loãng thành các nồng độ làm việc gồm 128, 32, 8, 2 và 0,5 µg/ml trên đĩa 96 giếng. Ellipticine được sử dụng làm đối chứng dương, chuẩn bị ở nồng độ 0,01 mM trong DMSO [69].

2.3.3. Tiến hành thí nghiệm

Tế bào sau khi được tách bằng trypsin được đếm số lượng và điều chỉnh mật độ phù hợp trong môi trường nuôi cấy (khoảng $1-3 \times 10^4$ tế bào/ml tùy từng dòng). Huyền phù tế bào sau đó được phân bố vào đĩa 96 giếng, mỗi giếng chứa hỗn hợp gồm 190 µl tế bào và 10 µl dung dịch mẫu thử [69,70].

Các giếng đối chứng được thiết lập song song, bao gồm đối chứng tế bào (không có mẫu thử) và đối chứng môi trường. Đĩa nuôi cấy được ủ trong điều kiện tiêu chuẩn.

Sau 72 giờ ủ, bổ sung dung dịch MTT (5 mg/ml) vào từng giếng và tiếp tục ủ thêm 4 giờ. Sau đó, loại bỏ được môi trường và hòa tan hoàn toàn tinh thể formazan bằng DMSO. Giá trị hấp thụ quang được đo tại bước sóng 540 nm bằng thiết bị đo quang phổ. Mỗi thí nghiệm được lặp lại ba lần độc lập để đảm bảo độ tin cậy [19,20,70].

2.3.4. Xử lý kết quả thực nghiệm

Giá trị IC_{50} được xác định từ phần trăm ức chế sự phát triển của tế bào và xử lý bằng phần mềm Rawdata. Tỷ lệ ức chế được tính theo công thức:

$$\% \text{ ức chế tế bào} = \frac{(OD_{\text{chứng (+)}} - OD_{\text{mẫu thử}})}{(OD_{\text{chứng (+)}} - OD_{\text{chứng (-)}}) \times 100\%}$$

$$IC_{50} = High_{Conc} - \frac{(High_{Inh\%} - 50) \times (High_{Conc} - Low_{Conc})}{High_{Inh\%} - Low_{Inh\%}}$$

(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).

2.3.5. Đánh giá hoạt tính

Các mẫu được xem là có hoạt tính gây độc tế bào khi giá trị $IC_{50} \leq 20$ µg/ml đối với dịch chiết thô và $IC_{50} \leq 4$ µg/ml đối với hợp chất tinh khiết [70].

2.4. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG SINH

2.4.1. Chủng vi sinh vật thử nghiệm

Hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất được khảo sát trên một số chủng vi sinh vật chuẩn, bao gồm các vi khuẩn Gram dương (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), vi khuẩn Gram âm (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*), cùng với chủng vi khuẩn lactic (*Lactobacillus fermentum*) và nấm men (*Candida albicans*).

2.4.2. Phương pháp thử nghiệm

Phương pháp vi pha loãng trong đĩa 96 giếng được sử dụng để khảo sát khả năng kháng khuẩn của các hợp chất [62-64]. Mỗi giếng chứa 10 μ L dung dịch hợp chất (hòa tan trong DMSO) được trộn với 190 μ L huyền phù vi sinh vật với mật độ khoảng 5×10^5 CFU/ml, sau đó tiến hành ủ ở 37 °C trong 18 - 20 giờ.

2.4.3. Đánh giá kết quả và xác định IC₅₀

Sau thời gian ủ, mức độ sinh trưởng của vi sinh vật được xác định thông qua giá trị mật độ quang đo tại bước sóng 600 nm bằng máy đọc vi đĩa. Hoạt tính kháng khuẩn được biểu diễn dưới dạng phần trăm ức chế so với mẫu đối chứng. Giá trị IC₅₀ được xác định dựa trên đường cong tương quan giữa nồng độ và mức độ đáp ứng, phản ánh nồng độ cần thiết để ức chế 50% sự phát triển của vi sinh vật [65-67].

2.4.4. Xác định MIC

Giá trị MIC (Minimum Inhibitory Concentration) được xác định đồng thời trong thí nghiệm vi pha loãng. Đây là giá trị nồng độ thấp nhất của hợp chất mà tại đó không còn quan sát thấy sự tăng trưởng của vi sinh vật sau thời gian ủ [66,68].

2.4.5. Đối chứng

DMSO được sử dụng làm mẫu đối chứng âm để loại trừ ảnh hưởng của dung môi đến kết quả thí nghiệm., trong khi kháng sinh chuẩn (ví dụ ampicillin) được sử dụng làm đối chứng dương.

2.5. QUY TRÌNH TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT QUINOLINE

Hỗn hợp gồm 2-aminobenzyl alcohol **54** (5 mmol, 615 mg), acetophenone **55** (6 mmol, 720 mg) và $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1 mmol, 140 mg) được gia nhiệt ở 120 °C.

Sau khi phản ứng hoàn tất, sản phẩm quinoline được tách và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (230-400 mesh) và hệ dung môi heptane: EtOAc.

Quy trình tổng hợp điển hình: Cho 2-aminobenzyl alcohol (615 mg, 5 mmol), acetophenone (720 mg, 6 mmol) và $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (140 mg, 1 mmol) vào ống phản ứng dung tích 20 ml. Hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt ở 120°C dưới khí argon trong 16 giờ. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, bổ sung ethyl acetate và chuyển sang phễu chiết. Pha hữu cơ được tách ra, rửa lần lượt bằng nước cất và dung dịch NaCl bão hòa nhằm loại bỏ các tạp chất vô cơ còn dư. Lốp hữu cơ sau đó được làm khan bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô dung môi dưới áp suất giảm bằng thiết bị cô quay chân không để thu sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi n-hexane/ethyl acetate (97:3). Các phân đoạn chứa sản phẩm được gộp lại và loại dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất quinoline tương ứng ở dạng tinh khiết. Cấu trúc các hợp chất được xác định bằng các phương pháp phổ NMR.

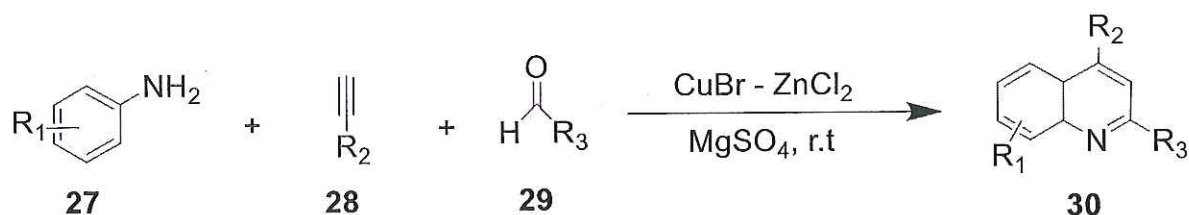
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. TỐI ƯU HÓA QUÁ TRÌNH TỔNG HỢP QUINOLINE

Các phương pháp tổng hợp quinoline truyền thống chủ yếu dựa trên các phản ứng đóng vòng và ngưng tụ từ các tiền chất phù hợp nhằm xây dựng khung dị vòng chứa nitơ. Tuy nhiên, nhiều phương pháp kinh điển thường yêu cầu điều kiện phản ứng tương đối khắc nghiệt, thời gian phản ứng kéo dài và hiệu suất thu được chưa thực sự tối ưu, đặc biệt đối với các cơ chất có cấu trúc phức tạp.

Trong những năm gần đây, nhiều hệ xúc tác đồng thể dựa trên các kim loại chuyển tiếp như Ru, Ir, Cu, Ni, Co, Fe, Mn, Cr và Re đã được nghiên cứu và áp dụng trong tổng hợp quinoline. Các hệ xúc tác này nhìn chung giúp phản ứng diễn ra thuận lợi hơn, cải thiện tốc độ cũng như hiệu suất tạo thành sản phẩm. Tuy nhiên, việc sử dụng kim loại chuyển tiếp cũng kéo theo một số hạn chế đáng kể.

Trước hết, phần lớn các kim loại chuyển tiếp được sử dụng đều có giá thành cao, nguồn tài nguyên hạn chế và có thể gây độc, do đó làm tăng chi phí cũng như ảnh hưởng đến quy trình tổng hợp. Ngoài ra, trong các sản phẩm cuối, đặc biệt là các hợp chất định hướng ứng dụng trong lĩnh vực dược phẩm, sự tồn dư của các kim loại này cần được kiểm soát một cách chặt chẽ trong giới hạn cho phép. Điều này cần đòi hỏi phải thực hiện các bước tinh chế bổ sung nhằm loại bỏ tạp chất kim loại, dẫn đến quy trình xử lý phức tạp hơn và làm tăng chi phí sản xuất.

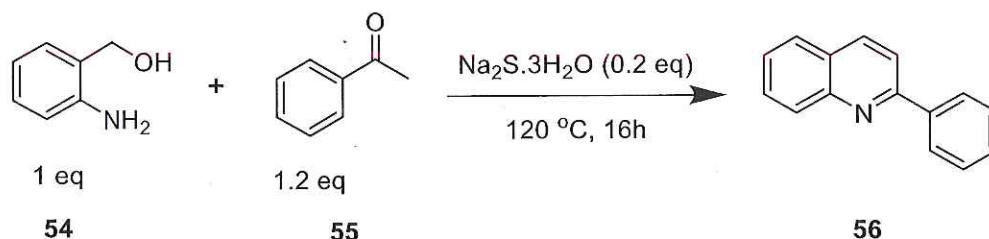


Bên cạnh các hệ xúc tác kim loại chuyển tiếp, việc sử dụng (Na₂S) như một tác nhân trong phản ứng cũng đã được nghiên cứu như một hướng tiếp cận thay thế. Trong quá trình nghiên cứu, Na₂S được ghi nhận có khả năng tham gia và thúc đẩy các phản ứng ghép nối oxi hóa-khử, từ đó giúp phản ứng diễn ra nhanh hơn và hiệu quả hơn. Hợp chất này đã được ứng dụng trong tổng hợp các hợp chất dị vòng chứa nitơ như benzimidazole, benzoxazole và quinoxaline.

Không giống như các xúc tác kim loại chuyển tiếp, Na_2S là một muối đơn giản, chi phí thấp và dễ tiếp cận. Trong hệ phản ứng, Na_2S đóng vai trò như một bazơ yếu, đồng thời hoạt động như một tác nhân xúc tác phản ứng, góp phần thúc đẩy quá trình chuyển hóa và hình thành sản phẩm mong muốn trong điều kiện tương đối nhẹ.

Từ những kết quả này, có thể thấy rằng việc sử dụng Na_2S không chỉ giúp đơn giản hóa điều kiện phản ứng mà còn giảm sự phụ thuộc vào các hệ xúc tác kim loại chuyển tiếp. Điều này mở ra hướng tiếp cận tiềm năng trong phát triển các phương pháp tổng hợp quinoline theo hướng khả thi cao và đáp ứng tiêu chuẩn bền vững hơn.

Trên cơ sở trên trong luận văn này, khi nghiên cứu tổng hợp quinoline, chúng tôi chọn ba nguyên liệu ban đầu gồm 2-aminobenzyl alcohol **54**, acetophenone **55** với giá thành rẻ, dễ kiếm làm chất tham gia phản ứng và $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ được sử dụng trong phản ứng. Thời gian phản ứng là 16 tiếng ở nhiệt độ là $120\text{ }^\circ\text{C}$ thu được 2-phenylquinoline **56**.



Sơ đồ 3.1. Sơ đồ chung tổng hợp dẫn xuất quinoline

Để tiến hành tối ưu điều kiện phản ứng, chúng tôi sử dụng điều kiện ban đầu: 2-aminobenzyl alcohol **54** (5 mmol, 615 mg), acetophenone **55** (6 mmol, 720 mg) và $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1 mmol, 140 mg) được gia nhiệt ở $120\text{ }^\circ\text{C}$, 16 giờ. Hiệu suất của **56** tinh chế bằng sắc kí cột.

* *Khảo sát các chất phụ gia*

STT	Sự thay đổi so với điều kiện chuẩn	Hiệu suất (%)
1	Na ₂ S.3H ₂ O (20mol%), 100 °C	55
2	KOH (20mol%), 100 °C	25
3	K ₃ PO ₄ (20mol%), 100 °C	25
4	Na ₂ CO ₃ (20mol%), 100 °C	0
5	K ₂ CO ₃ (20mol%), 100 °C	0
6	DMSO thay thế Na ₂ S.3H ₂ O (20mol%), 100 °C	52
7	NMP thay thế Na ₂ S.3H ₂ O (20mol%), 100 °C	0

Bảng 3.1. *Khảo sát các chất phụ gia*

Từ Bảng 3.1 trên cho thấy điều kiện phản ứng có ảnh hưởng rõ rệt đến hiệu suất tạo thành sản phẩm quinoline. Khi sử dụng Na₂S.3H₂O (20 mol%) làm phụ gia ở 100 °C, phản ứng thu được sản phẩm với hiệu suất 55%. Tuy nhiên, khi thay thế Na₂S.3H₂O bằng các base vô cơ khác như KOH hoặc K₃PO₄ (20 mol%), hiệu suất phản ứng giảm xuống còn 25%, và không quan sát thấy sự hình thành sản phẩm khi sử dụng Na₂CO₃ hoặc K₂CO₃. Kết quả thu được cho thấy Na₂S.3H₂O đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy phản ứng, vượt trội so với các base vô cơ thông thường.

Ngoài ra, khi thay thế Na₂S.3H₂O bằng dung môi phân cực DMSO, phản ứng vẫn xảy ra với hiệu suất 52%, trong khi sử dụng NMP không thu được sản phẩm. Điều này chứng tỏ bản chất của tác nhân sử dụng có ảnh hưởng đáng kể đến khả năng diễn ra của phản ứng.

* *Khảo sát nhiệt độ phản ứng*

Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất %
100	55
120	76

Bảng 3.2. *Ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất phản ứng của quá trình tổng hợp quinoline với sự có mặt của Na₂S.3H₂O (20 mol%)*

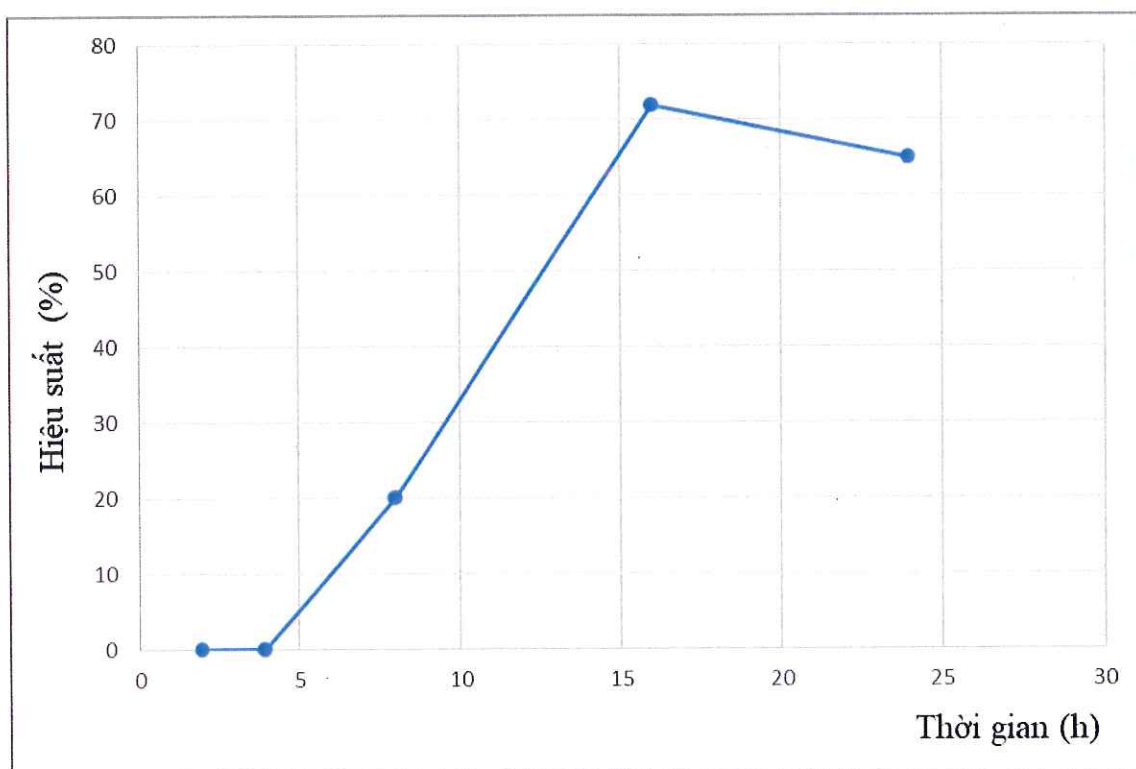
Từ số liệu trong bảng 3.2 có thể nhận thấy rằng, ở nhiệt độ 100 °C phản ứng đã diễn ra và cho hiệu suất khoảng 55%. Khi nâng nhiệt độ lên 120 °C, hiệu suất tăng đáng kể và đạt 76%. Kết quả này cho thấy điều kiện tối ưu của

phản ứng là sử dụng $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%) ở $120\text{ }^\circ\text{C}$ trong thời gian 16 giờ, tại đó hiệu suất thu được là cao nhất (76%).

** Khảo sát thời gian phản ứng*

Thời gian (h)	Hiệu suất %
2	0
4	0
8	20
16	72
24	65

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng tới hiệu suất phản ứng của quá trình tổng hợp quinoline với sự có mặt của $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%)

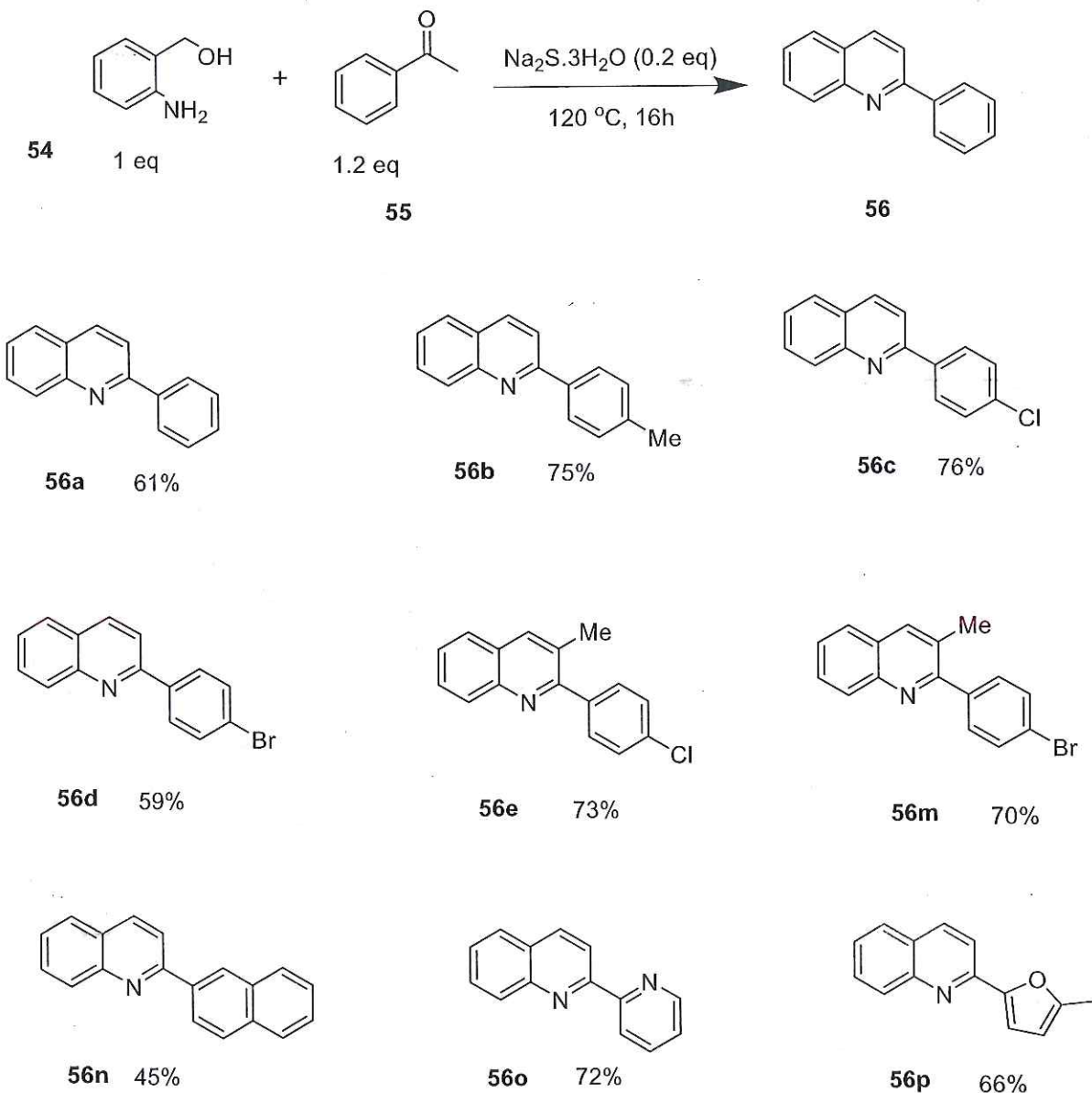


Hình 3.1. Khảo sát thời gian phản ứng tổng hợp quinoline

Dựa trên đồ thị khảo sát, có thể nhận thấy rằng tại các mốc 2 giờ và 4 giờ, phản ứng hầu như chưa diễn ra. Khi kéo dài thời gian lên 8 giờ, phản ứng bắt đầu xuất hiện với hiệu suất khoảng 20%. Khi tiếp tục tăng đến 16 giờ, hiệu suất tăng rõ rệt và đạt 72%. Tuy nhiên, nếu kéo dài thời gian đến 24 giờ, hiệu suất lại giảm xuống còn khoảng 65%. Từ các kết quả này có thể xác định

điều kiện tối ưu của phản ứng là sử dụng $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%) ở 120°C trong 16 giờ, khi đó hiệu suất đạt giá trị cao nhất là 72%.

3.2. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT QUINOLINE BẰNG ĐIỀU KIỆN TỐI ƯU TRÊN

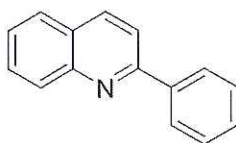


Hình 3.2. Các dẫn xuất quinoline từ 56a đến 56p

Các kết quả cho thấy, nhóm đẩy điện tử như -Me cho hiệu suất cao (56b, 75%), trong khi các nhóm hút điện tử như -Cl vẫn cho hiệu suất tốt (56c, 76%; 56e, 73%). Các dẫn xuất chứa -Br có xu hướng giảm nhẹ hiệu suất do ảnh hưởng lập thể. Đối với hệ vòng lớn (56n), hiệu suất thấp hơn (45%) do cản trở không gian. Ngoài ra, các dị vòng như pyridine và furan vẫn tham gia phản ứng hiệu quả, chứng tỏ phương pháp có phạm vi cơ chất rộng.

Các dữ liệu ^1H NMR, ^{13}C NMR của các dẫn xuất quinoline (**56a-56p**) được mô tả như sau:

2-phenylquinoline (56a)



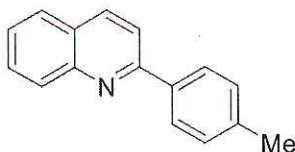
Hình 3.3. Cấu tạo hợp chất **56a**

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn với hiệu suất 61%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.23 – 8.17 (m, 4H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.46 (m, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 148.4, 139.8, 136.9, 129.8, 129.7, 129.4, 128.9, 127.7, 127.6, 127.3, 126.4, 119.1.

2-(p-tolyl)quinoline (56b)

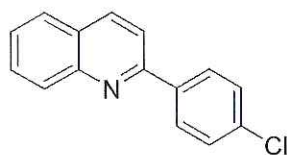


Hình 3.4. Cấu tạo hợp chất **56b**

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn với hiệu suất 75%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.22 – 8.19 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 0.5$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 148.4, 139.4, 136.9, 136.7, 129.7, 129.6, 127.5, 127.2, 126.1, 118.9, 21.4.

2-(4-chlorophenyl)quinoline (56c)*Hình 3.5. Cấu tạo hợp chất 56c*

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn với hiệu suất 76%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.11 – 8.08 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 2H).

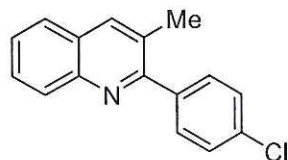
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 148.3, 138.0, 136.9, 135.6, 129.8, 129.8, 129.0, 128.8, 127.5, 127.2, 126.5, 118.5.

2-(4-bromophenyl)quinoline (56d)*Hình 3.6. Cấu tạo hợp chất 56d*

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn với hiệu suất 59%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 148.3, 138.5, 136.9, 132.0, 129.8, 129.7, 129.1, 127.5, 127.3, 126.5, 124.0, 118.4.

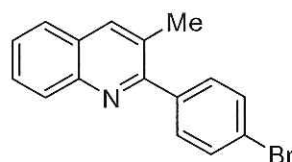
2-(4-chlorophenyl)-3-methylquinoline (56e)*Hình 3.7. Cấu tạo hợp chất 56e*

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn với hiệu suất 73%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 3H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 146.6, 139.2, 136.9, 134.3, 130.3, 129.1, 128.9, 128.4, 128.2, 127.6, 126.7, 126.6, 20.5.

2-(4-bromophenyl)-3-methylquinoline (56m)



Hình 3.8. Cấu tạo hợp chất 56m

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn với hiệu suất 70%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 146.6, 139.7, 137.0, 131.4, 130.7, 129.2, 128.9, 128.9, 127.6, 126.8, 126.6, 122.6, 20.5.

2-(naphthalen-2-yl)quinoline (56n)

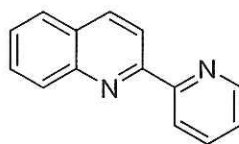


Hình 3.9. Cấu tạo hợp chất 56n

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn với hiệu suất 45%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.05 – 7.98 (m, 3H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 157.32 (s), 148.56 (s), 137.14 (s), 136.93 (s), 134.03 (s), 133.68 (s), 129.91 (s), 129.86 (s), 128.97 (s), 128.71 (s), 127.87 (s), 127.64 (s), 127.39 (s), 127.29 (s), 126.85 (s), 126.85 (s), 126.48 (d, $J = 1.4$ Hz), 125.22 (s), 119.29 (s).

2-(pyridin-2-yl)quinoline (56o)*Hình 3.10. Cấu tạo hợp chất 56o*

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn với hiệu suất 72%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.75 – 8.69 (m, 1H), 8.68 – 8.61 (m, 1H), 8.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.20 – 8.16 (m, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156.4, 156., 149.2, 148.0, 137.0, 136.8, 129.9, 129.6, 128.3, 127.7, 126.8, 124.1, 121.9, 119.0.

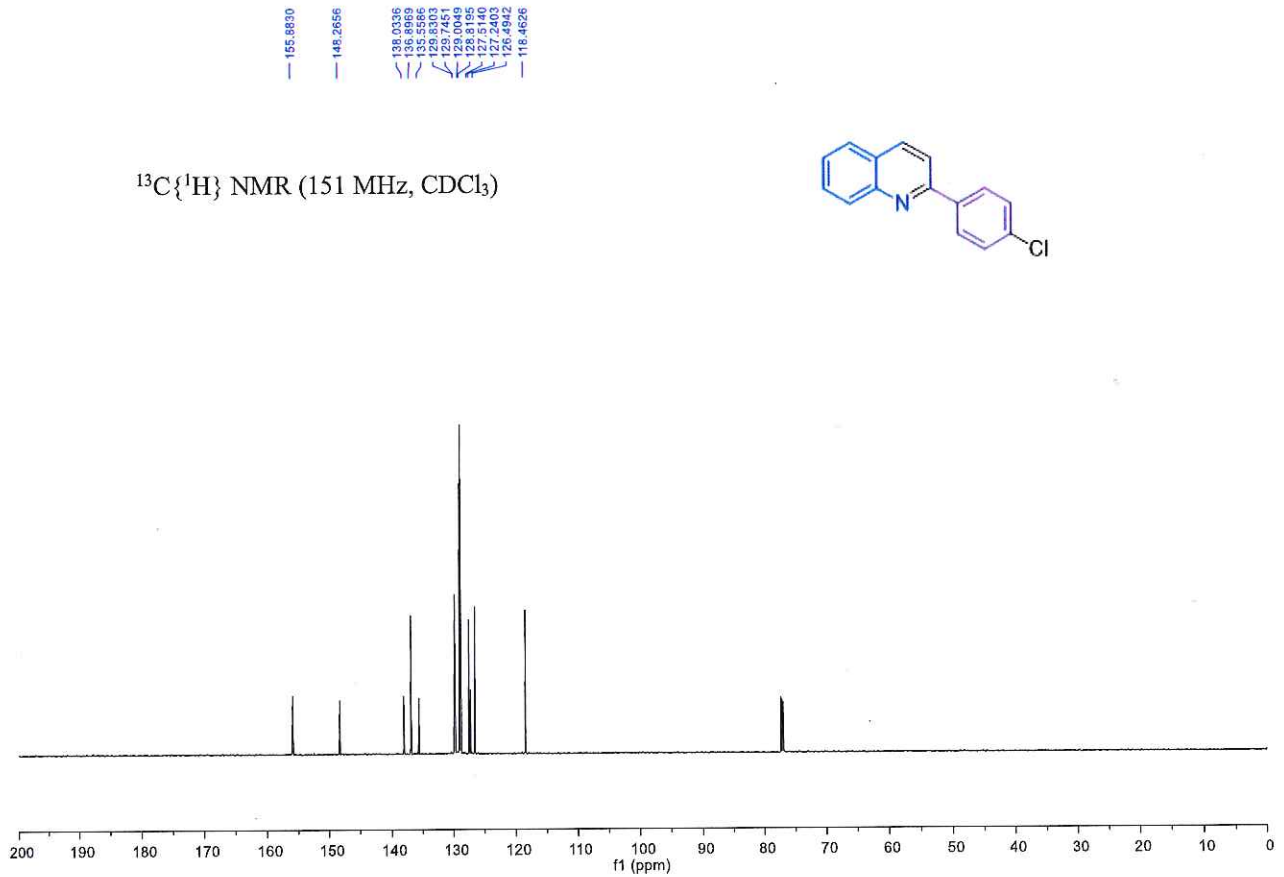
2-(5-methylfuran-2-yl)quinoline (56p)*Hình 3.11. Cấu tạo hợp chất 56p*

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn với hiệu suất 66%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.22 – 6.09 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 152.2, 149.2, 148.2, 136.5, 129.7, 129.3, 127.6, 127.0, 125.9, 117.3, 111.5, 108.7, 14.0

Để khẳng định rằng quá trình phản ứng đã tổng hợp thành công hợp chất quinoline chúng tôi lựa chọn hợp chất **56c** làm đại diện để chứng minh cấu trúc của các hợp chất này bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR: ^1H , ^{13}C như sau:



Hình 3.13. Phổ ^{13}C của hợp chất **56c**

Phổ ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) của hợp chất **56c** xuất hiện 13 tín hiệu carbon trong vùng δ 118,5-155,9 ppm, phù hợp với số nguyên tử carbon không tương đương trong cấu trúc 2-(4-chlorophenyl)quinoline. Tín hiệu tại δ 155,9 ppm được gán cho carbon C-2 liên kết trực tiếp với nguyên tử nitrogen của khung quinoline nên bị khử che chắn mạnh và xuất hiện ở vùng trường thấp. Tín hiệu tại δ 148,3 ppm được quy cho carbon thơm liên kết với nguyên tử nitrogen trong hệ quinoline. Các tín hiệu tại δ 138,0; 136,9 và 135,6 ppm được gán cho các carbon bậc bốn (Cq) của khung quinoline và vòng 4-chlorophenyl. Các tín hiệu trong khoảng δ 126,5-129,8 ppm được quy cho các carbon CH thơm của hệ quinoline và vòng phenyl thế para. Tín hiệu tại δ 118,5 ppm được gán cho carbon thơm còn lại của khung quinoline. Kết quả phổ ^{13}C NMR hoàn toàn phù hợp với cấu trúc đề xuất của hợp chất 2-(4-chlorophenyl)quinoline (**56c**).

3.3. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO CỦA CÁC HỢP CHẤT QUINOLINE

TT	Hợp chất	IC ₅₀ μM	
		HepG2	MCF7
1	56a	77.12±3.02	79.26±2.09
2	56b	85.51±2.23	82.89±2.94
3	56c	110.08±3.75	113.95±3.31
4	56d	105.08±4.0	104.53±3.02
5	56e	91.0±3.85	89.57±3.43
6	56m	91.85±3.61	101.90±5.33
7	56n	>128	>128
8	56o	58.53±1.90	63.53±2.82
9	56p	78.03±2.78	84.95±1.97
	Ellipticine	0.59±0.01	0.57±0.03

Bảng 3.4. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất quinoline

Hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất quinoline **56a-56p** được đánh giá trên hai dòng tế bào ung thư HepG2 và MCF7 thông qua giá trị IC₅₀. Kết quả cho thấy các hợp chất tổng hợp biểu hiện hoạt tính ở mức yếu đến trung bình, với IC₅₀ dao động trong khoảng ~58-113 μM.

Trong số các hợp chất khảo sát, **56o** thể hiện hoạt tính tốt nhất trên cả hai dòng tế bào (IC₅₀ = 58,53 μM đối với HepG2 và 63,53 μM đối với MCF7), cho thấy cấu trúc chứa dị vòng có thể góp phần tăng cường hoạt tính sinh học. Các hợp chất **56a**, **56b** và **56p** cũng cho hoạt tính tương đối tốt (IC₅₀ ~77-85 μM), trong khi các dẫn xuất còn lại như **56c**, **56d**, **56e**, **56m** có hoạt tính yếu hơn (IC₅₀ > 90 μM). Đặc biệt, hợp chất **56n** không thể hiện hoạt tính đáng kể (IC₅₀ > 128 μM), có thể do ảnh hưởng cản trở lập thể của hệ vòng lớn.

So sánh với chất đối chứng ellipticine ta thấy giá trị $IC_{50} \sim 0,5 \mu M$, các hợp chất tổng hợp có hoạt tính thấp hơn đáng kể, cho thấy cần tiếp tục tối ưu cấu trúc để cải thiện hiệu quả sinh học.

Nhìn chung, hoạt tính gây độc tế bào chịu ảnh hưởng bởi bản chất nhóm thế và cấu trúc dị vòng, trong đó các hệ dị vòng hoặc cấu trúc ít cản trở không gian có xu hướng cho hoạt tính tốt hơn.

3.4. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG SINH CỦA CÁC HỢP CHẤT QUINOLINE

Kết quả đánh giá hoạt tính kháng khuẩn cho thấy phần lớn các dẫn xuất quinoline được khảo sát (**56a-56p**) không biểu hiện hoạt tính rõ rệt đối với các chủng vi sinh vật thử nghiệm trong khoảng nồng độ khảo sát. Cụ thể, các hợp chất **56a**, **56b**, **56c**, **56d**, **56e**, **56m**, **56n** và **56p** đều có giá trị IC_{50} và MIC lớn hơn $128 \mu g/mL$ trên cả vi khuẩn Gram (+), Gram (-) và nấm *Candida albicans*, cho thấy khả năng ức chế vi sinh vật còn rất hạn chế trong điều kiện thí nghiệm.

Đáng chú ý, hợp chất **56o** là mẫu duy nhất thể hiện hoạt tính sinh học. Đối với *Bacillus subtilis*, hợp chất này có $IC_{50} = 124,31 \pm 6,31 \mu g/mL$, cho thấy khả năng ức chế bước đầu, mặc dù chưa đạt đến nồng độ ức chế tối thiểu giá trị MIC $> 128 \mu g/mL$. Đối với nấm *Candida albicans*, **56o** thể hiện hoạt tính rõ rệt hơn với $IC_{50} = 31,08 \pm 1,54 \mu g/mL$ và MIC = $128 \mu g/mL$, tại nồng độ cao nhất khảo sát ta thấy được khả năng ức chế hoàn toàn sự phát triển của nấm.

So sánh với các chất đối chứng dương như ampicillin, cefotaxime và nystatin, các hợp chất tổng hợp có hoạt tính thấp hơn đáng kể. Đặc biệt, hoạt tính kháng nấm của **56o** vẫn kém hơn nhiều so với nystatin, cho thấy cần tiếp tục tối ưu hóa cấu trúc để nâng cao hiệu quả sinh học.

Nhìn chung, trên vi khuẩn Gram(-), các hợp chất tổng hợp không có hoạt tính, có thể do đặc điểm cấu trúc màng ngoài phức tạp của nhóm vi khuẩn này hạn chế sự xâm nhập của phân tử. Tuy nhiên, kết quả thu được bước đầu cho thấy tiềm năng của một số dẫn xuất quinoline, đặc biệt là hợp chất **56o**, trong định hướng phát triển các tác nhân kháng nấm.

TT	Tên mẫu	Nồng độ ($\mu\text{g/ml}$)	% ức chế các chủng vi sinh vật và nấm kiểm định						
			Gram (+)			Gram (-)			Nấm
			<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albican</i>
1	56a	IC ₅₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		MIC	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
2	56b	IC ₅₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		MIC	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
3	56c	IC ₅₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		MIC	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
4	56d	IC ₅₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		MIC	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
5	56e	IC ₅₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		MIC	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
6	56m	IC ₅₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		MIC	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
7	56n	IC ₅₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		MIC	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
8	56o	IC ₅₀	>128	124,31 $\pm 6,31$	>128	>128	>128	>128	31,08 $\pm 1,54$
		MIC	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128 $\pm 0,00$
9	56p	IC ₅₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		MIC	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Chất tham chiếu	Ampicillin	IC ₅₀	0,02 $\pm 0,005$	3,62 $\pm 0,15$	1,03 $\pm 0,07$				
		MIC	0,125 $\pm 0,0$	32 $\pm 0,0$	32 $\pm 0,0$				
	Cefotaxime	IC ₅₀				0,43 $\pm 0,05$	0,007 $\pm 0,002$	4,34 $\pm 0,15$	

TT	Tên mẫu	Nồng độ (µg/ml)	% ức chế các chủng vi sinh vật và nấm kiểm định						
			Gram (+)			Gram (-)			Nấm
			<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albican</i>
		MIC				32±0,0	0,5±0,0	8±0,0	
	Nystatin	IC ₅₀							1,32±0,05
		MIC							8±0,0

Bảng 3.5. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng sinh của các hợp chất quinoline

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

Luận văn đã đạt được một số kết quả chính như sau:

1. Đã thiết lập được quy trình tổng hợp các dẫn xuất quinoline với điều kiện phản ứng cụ thể: hỗn hợp 2-aminobenzyl alcohol (**54**), acetophenone (**55**) và $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ được tiến hành gia nhiệt ở 120°C trong môi trường khí Argon, sử dụng ống nghiệm kín trong thời gian 16 giờ. Hiệu suất thu được dao động trong khoảng 45-76%, thể hiện khả năng phản ứng ở mức tương đối tốt.
2. Áp dụng quy trình này, đã tổng hợp thành công 9 hợp chất thuộc dãy quinoline (**56a-56p**).
3. Các hợp chất sau tổng hợp được tiến hành đánh giá hoạt tính sinh học thông qua thử nghiệm kháng khuẩn và độc tính tế bào. Kết quả cho thấy chúng không thể hiện tác dụng kháng khuẩn rõ rệt, nhưng có khả năng gây độc tế bào ở mức từ thấp đến trung bình. Trong số đó, hợp chất 56o thể hiện hoạt tính tốt nhất trên cả hai dòng tế bào HepG2 và MCF7.

KIẾN NGHỊ

- Tiếp tục mở rộng nghiên cứu nhằm nâng cao khả năng ứng dụng của phản ứng tổng hợp quinoline.
- Thực hiện thêm các nghiên cứu chuyên sâu để đánh giá hoạt tính kháng viêm của một số hợp chất đã điều chế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Li Y, et al., 2020, Recent advances in quinoline synthesis and biological activities. *Eur J Med Chem*, 185, pp. 111-810.
2. Patil AR, et al., 2022, Quinoline: A versatile heterocyclic scaffold for medicinal chemistry. *ChemMedChem*, 17(4).
3. Singh N, Sidhu MC., 2021, Quinoline and its derivatives: Synthesis strategies and medicinal importance. *Mini Rev Med Chem*, 21(10), pp. 1205-1220.
4. Wu Y, et al., 2022, Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 2-phenylquinoline derivatives. *Molecules*, 27(6), pp. 1750.
5. Zhang X, et al., 2023, Synthesis and antiproliferative activity of quinoline derivatives targeting p53 pathway. *Bioorg Chem*, 137, pp. 106-527.
6. Foley M, Tilley L., 1998, Quinoline antimalarials: Mechanisms of action and resistance. *Pharmacol Ther*, 79, pp. 55-87.
7. O'Neill PM, Barton VE., Ward SA., 2010, The molecular mechanism of action of artemisinin. *Molecules*, 15, pp. 1705-1721.
8. Wellems TE., Plowe CV., 2001, Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis*, 184, pp. 770-776.
9. Bray PG., Ward SA., 2003, Antimalarial drug resistance. *Drug Resist Updat*, 6, pp. 1-14.
10. Andersson MI., MacGowan AP., 2003, Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother*, 51, pp. 1-11.
11. Mitscher LA., 2005, Bacterial topoisomerase inhibitors: Quinolone antibacterial agents. *Chem Rev*, 105, pp. 559-592.
12. Kumar S, et al., 2023, Recent advances in quinoline derivatives as antimicrobial agents. *Mol Divers*, 27.
13. Afzal O, Kumar S, Haider MR, et al., 2015, Anticancer potential of quinoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 97, pp. 871-910.
14. Solomon VR., Lee H., 2011, Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Curr Med Chem*, 18, pp. 1488-1508.

15. Denny WA., 2002, Quinoline-based anticancer agents. *Curr Med Chem*, 9, pp. 1655-1665.
16. Michael JP., 2008, Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat Prod Rep*, 25, pp. 166-187.
17. Sridharan V., Suryavanshi PA., Menéndez JC., 2011, Advances in the chemistry of quinoline derivatives. *Chem Rev*, 111, pp. 7157-7259.
18. Joule JA., Mills K., 2015, *Heterocyclic Chemistry*. 5th ed. Wiley.
19. Mosmann T., 1983, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival. *J Immunol Methods*, 65, pp. 55-63.
20. Denizot., F. & Lang., R., 1986. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. *Journal of Immunological Methods*, 89, pp. 271-277.
21. Malacrida A, et al., 2019, Anti-multiple myeloma potential of natural products. *Molecules*, 24, pp. 2500.
22. Carey FA., Sundberg RJ., 2007, *Advanced Organic Chemistry*. Springe.
23. Katritzky AR., Rees CW., Scriven EFV., 1996, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Elsevier.
24. Clayden J., Greeves N., Warren S., 2015, *Organic Chemistry*. Oxford.
25. Prajapati SM, et al., 2014, Quinoline synthesis advances. *RSC Adv*, 4, pp. 24463-24476.
26. Shang XF, et al., 2018, Quinoline alkaloids. *Nat Prod Rep*, 35, pp. 430-455.
27. Kaur K, et al., 2010, Quinoline biological activities. *Bioorg Med Chem*, 18, pp. 435-450.
28. Hooper DC., 2001, Mechanisms of quinolone resistance. *Clin Infect Dis*, 32, pp. S9-S15.
29. Drlica K., Zhao X., 1997, DNA gyrase and quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev*, 61, pp. 377-392.
30. El-Sayed NN, et al., 2020, Antioxidant quinoline derivatives. *J Mol Struct*, 1200, pp. 127-134.
31. Abbot V., Sharma P., 2020, Quinoline anticancer hybrids. *Eur J Med Chem*, 187, pp. 111-980.

32. Khan I, et al., 2021, Quinoline anticancer agents. *Eur J Med Chem*, 215, pp. 113-230.
33. Singh GS, et al., 2020, Anti-inflammatory quinoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 200, pp. 112-135.
34. Wells TNC, et al., 2015, Malaria medicines. *Nat Rev Drug Discov*, 14, pp. 424-442.
35. Desai NC, et al., 2019, Antifungal quinoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 182, pp. 111-123.
36. Eftekhari-Sis B., Zirak M., 2015, Quinoline derivatives. *Iran J Pharm Res*, 14, pp. 1-14.
37. Zulfiqar B, et al., 2017, Antileishmanial quinoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 138, pp. 1-12.
38. Eicher T, et al., 2012, *The Chemistry of Heterocycles*. Wiley.
39. Smith MB., March J., 2007, *March's Advanced Organic Chemistry*. Wiley.
40. Kouznetsov VV., 2009, Quinoline chemistry. *Tetrahedron*, 65, pp. 2721-2750.
41. Ziarani GM, et al., 2018, Quinoline synthesis advances. *RSC Adv*, 8, pp. 12069-12103.
42. He L, et al., 2019, Metal-free quinoline synthesis. *Green Chem*, 21, pp. 123-135.
43. Yan Y, et al., 2020, Quinoline construction. *Org Biomol Chem*, 18, pp. 2345-2356.
44. Kidwai M, et al., 2013, Ultrasound quinoline synthesis. *Ultrason Sonochem*, 20, pp. 453-458.
45. Rajput JK, et al., 2016, Ultrasound heterocycles. *Synth Commun*, 46, pp. 1471-1480.
46. Gholap AR, et al., 2018, Sonochemical quinoline synthesis. *Ultrason Sonochem*, 44, pp. 1-10.
47. Anastas PT., Warner JC., 1998, *Green Chemistry*. Oxford.
48. Bhanage BM., Arai M., 2017, Green synthesis. *Catal Rev*, 59, pp.1-37.

49. Ziarani GM, et al., 2019, Green quinoline synthesis. *J Mol Liq*, 276, pp. 386-410.
50. Clarke CJ, et al., 2018, Green solvents. *Chem Rev*, 118, pp. 747-800.
51. Saggadi S, et al., 2016, Microwave quinoline synthesis. *RSC Adv*, 6, pp. 79102-79107.
52. Xie Y, et al., 2018, Metal-free quinoline synthesis. *Green Chem*, 20, pp. 4567-4575.
53. Mondal S, et al., 2019, Multicomponent quinoline synthesis. *J Org Chem*, 84, pp. 789-798.
54. Patel NB, et al., 2013, Synthesis and antimicrobial activity of quinoline derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 23, pp. 540-545.
55. Kumar A, et al., 2019, Quinoline anticancer agents. *Bioorg Chem*, 89, pp. 103021.
56. Nguyễn Kim Phi Phụng, et al., 2015, Alkaloid quinoline. *Tạp chí Hóa học*, 53, pp. 101-106.
57. Nguyễn Thị Hoài, et al., 2019, Quinoline anticancer. *Tạp chí Hóa học*, 57, pp. 512-518.
58. Nguyễn Hữu Tài, et al., 2021, Pyranoquinoline synthesis. *J Mol Catal A Chem*, 412, pp. 105-691.
59. Trương Minh Lương, et al., 2024, Quinoline derivatives. *Vietnam J Chem*, 62, pp. 210-220.
60. Nguyễn Thị Mỹ Huệ, et al., 2024, Quinazolinone derivatives. *Vietnam J Chem*, 62, pp. 301-312.
61. Nguyễn Hải Đăng, et al., 2018, Quinoline derivatives. *Tạp chí Nghiên cứu Dược*.
62. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2015, *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard—10th ed.* CLSI document M07. Wayne, PA.
63. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2020, *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 30th ed.* CLSI supplement M100. Wayne, PA.

64. Wiegand., I.Hilpert., K.Hancock., R. E. W., 2008, Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature Protocols*, 3, pp. 163-175.
65. Balouiri., M.Sadiki., M.Ibnsouda, S.K., 2016, Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6, pp. 71-79.
66. Eloff, J. N., 1998, A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts. *Planta Medica*, 64, pp. 711-713.
67. Cos., P. Vlietinck., A. J., Berghe., D. V., Maes, L., 2006, Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept'. *Journal of Ethnopharmacology*, 106, pp. 290-302.
68. Andrews, J. M., 2001, Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(S1), pp. 5-16.
69. Freshney., R.I., 2010. *Culture of Animal Cells*. Wiley-Blackwell.
70. Skehan., P. et al., 1990. New colorimetric cytotoxicity assay. *Journal of the National Cancer Institute*, 82, pp. 1107-1112.

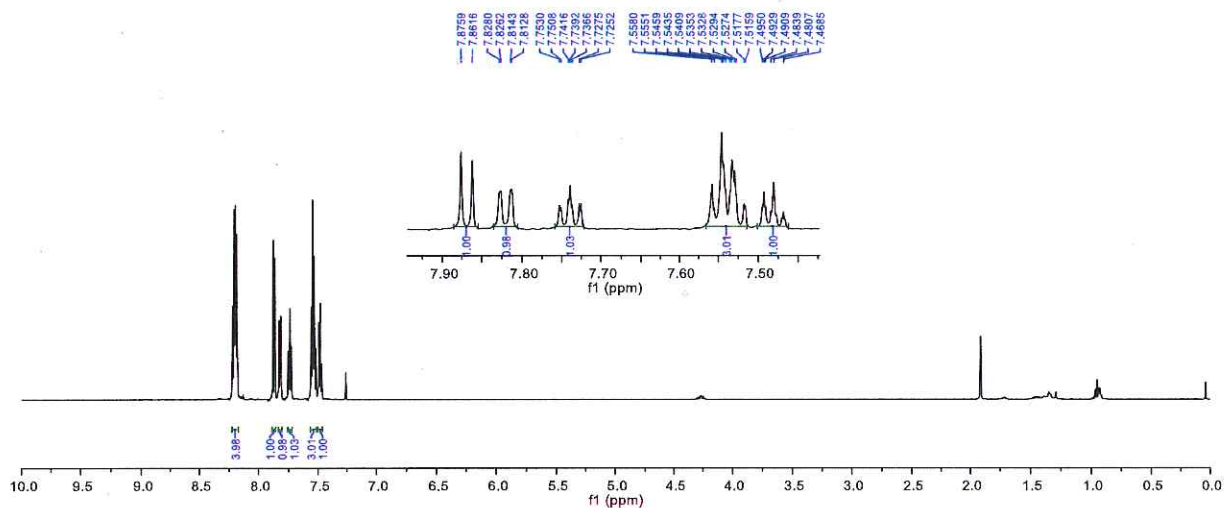
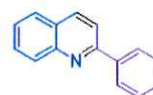
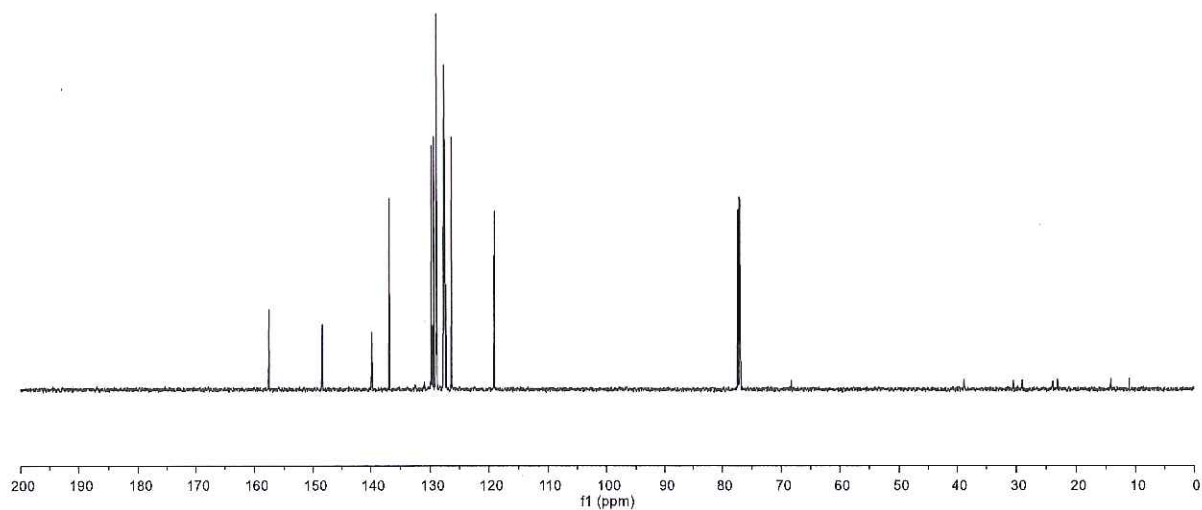
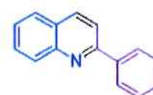
PHỤ LỤC

Phụ lục	Nội dung	Phụ lục	Nội dung
1	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 56a	6	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 56m
2	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 56b	7	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 56n
3	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 56c	8	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 56o
4	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 56d	9	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 56p
5	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 56e		

PHỤ LỤC 1

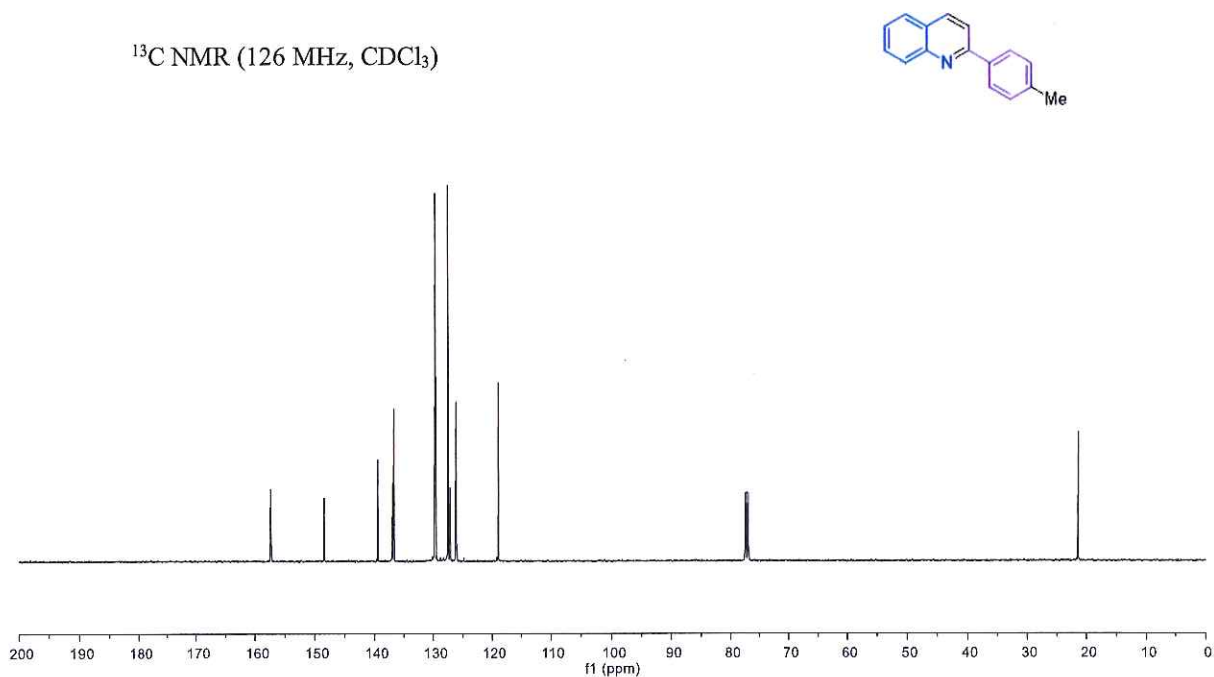
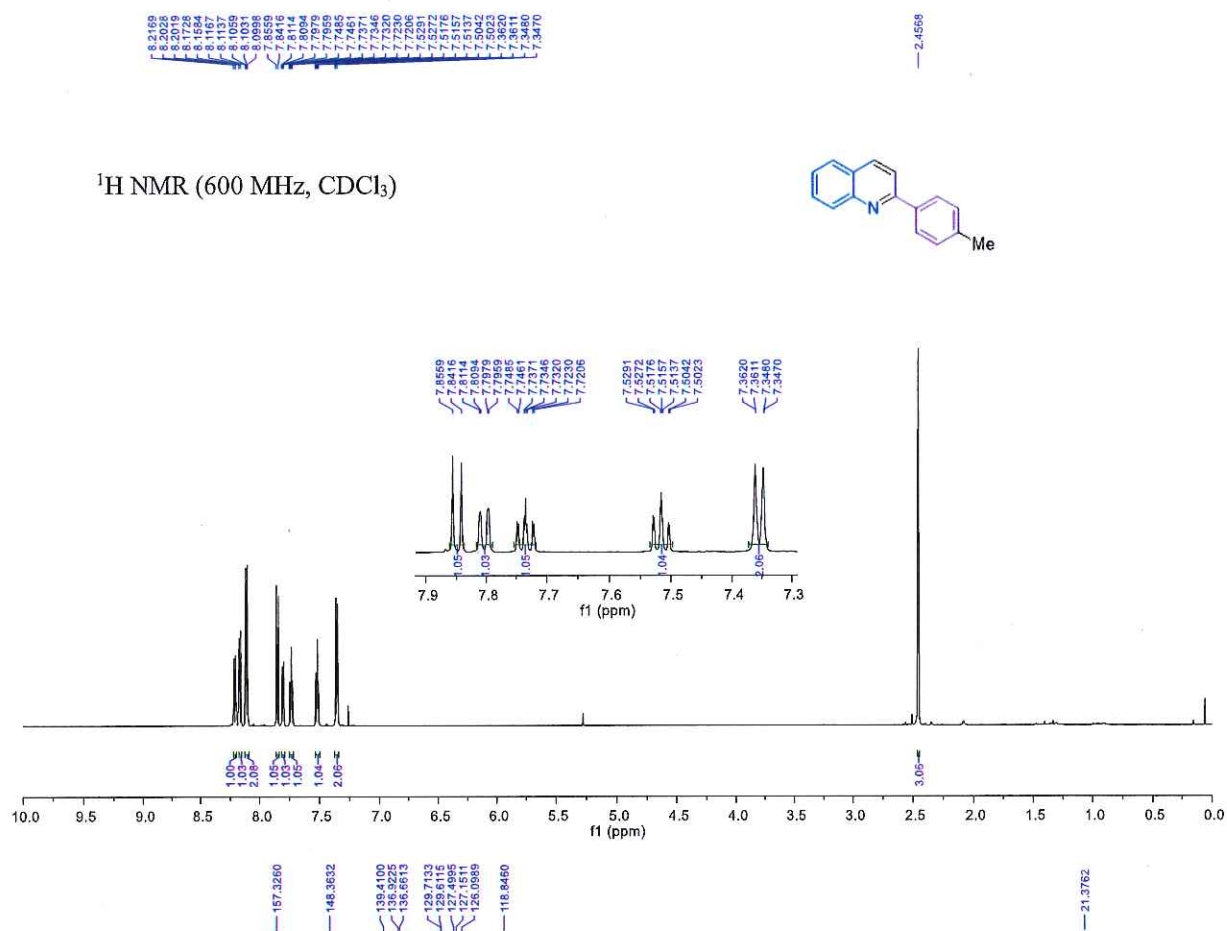
2-phenylquinoline (56a)

8.2178
8.1973
8.1949
8.1918
8.1876
7.8779
7.8616
7.8522
7.8143
7.8128
7.7598
7.7416
7.7382
7.7375
7.7252
7.7252
7.6551
7.5459
7.5328
7.5294
7.5294
7.5177
7.5159
7.4950
7.4909
7.4839
7.4807
7.4776
7.4706
7.4685

 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3)

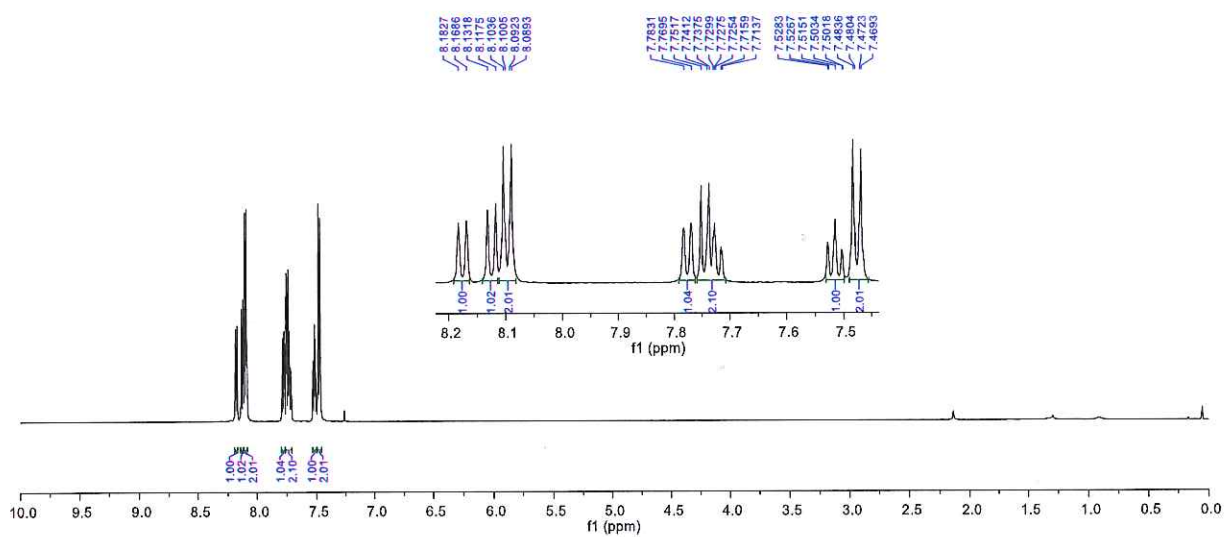
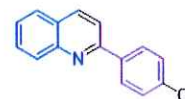
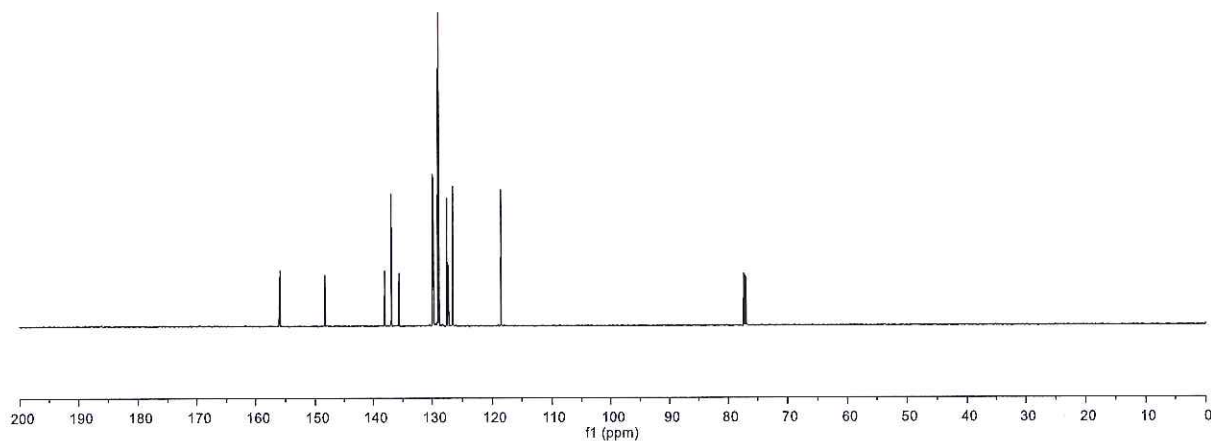
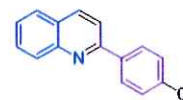
PHỤ LỤC 2

2-(p-tolyl)quinoline (56b)



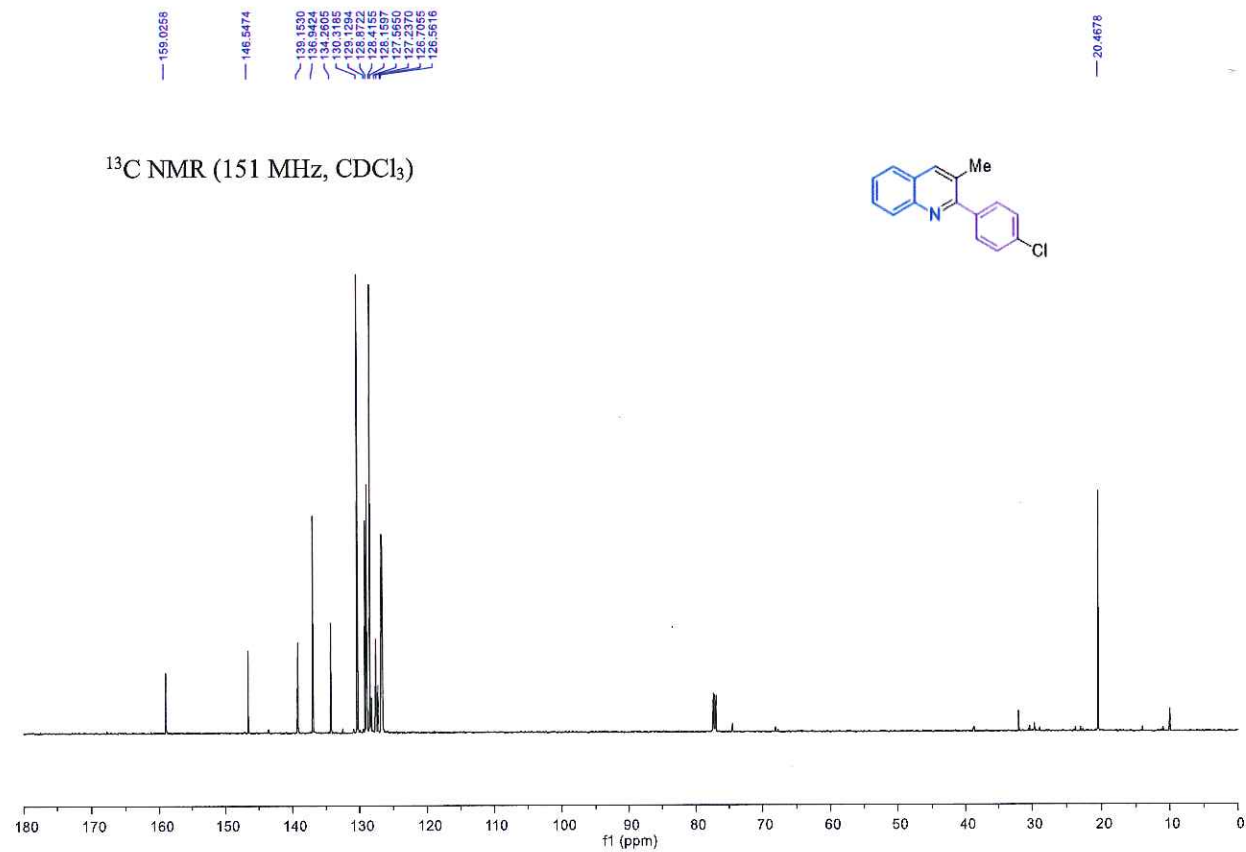
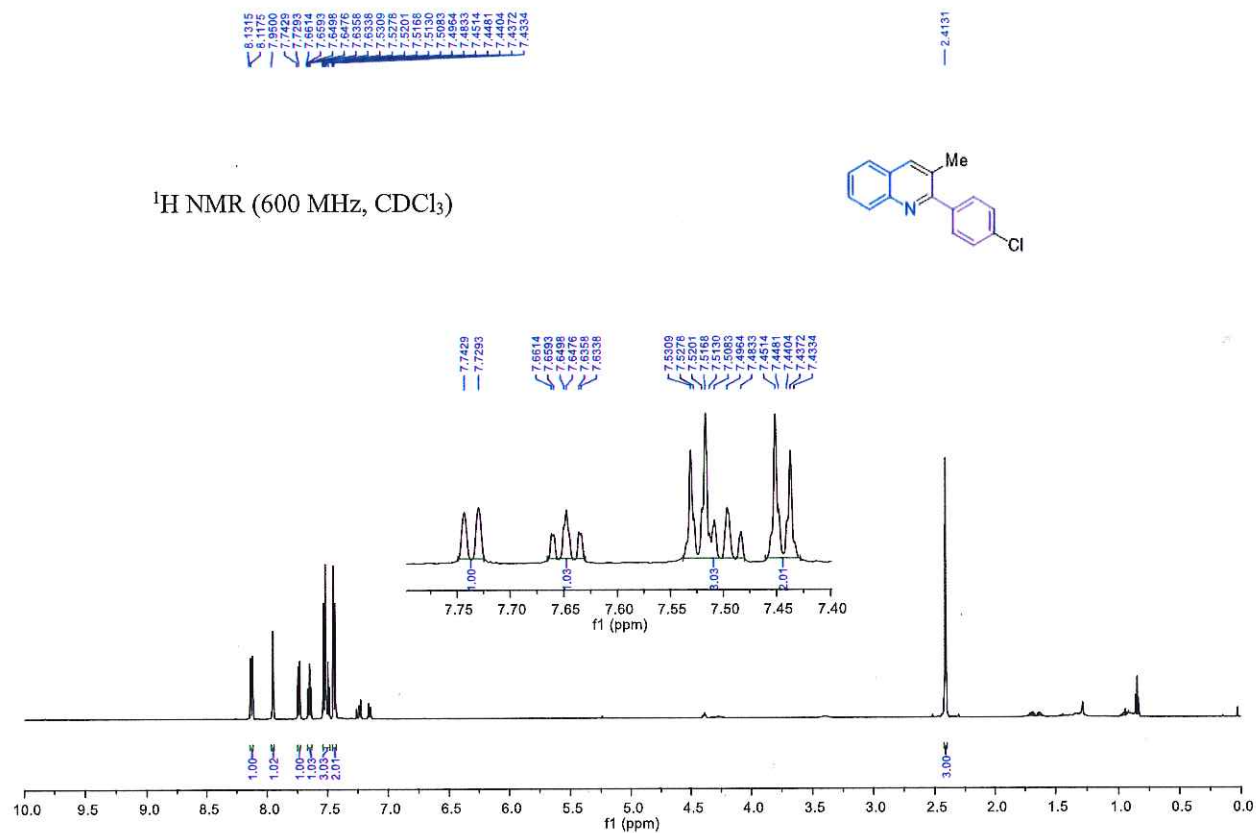
PHỤ LỤC 3

2-(4-chlorophenyl)quinoline (56c)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃)

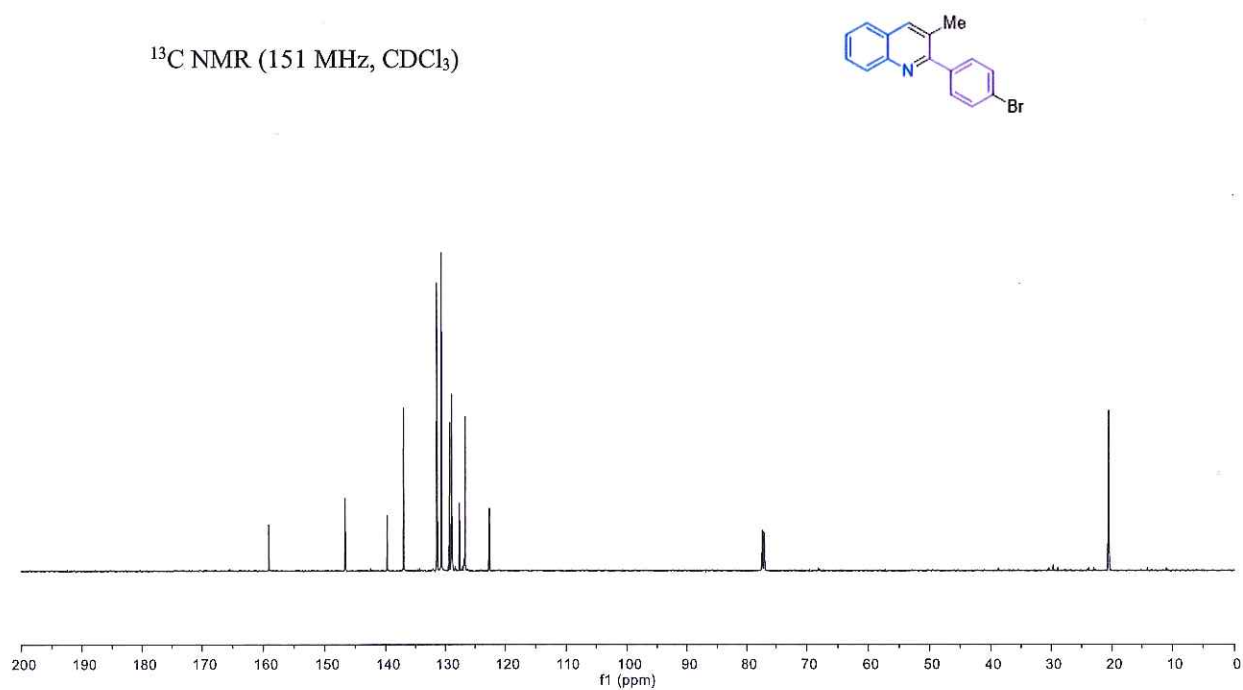
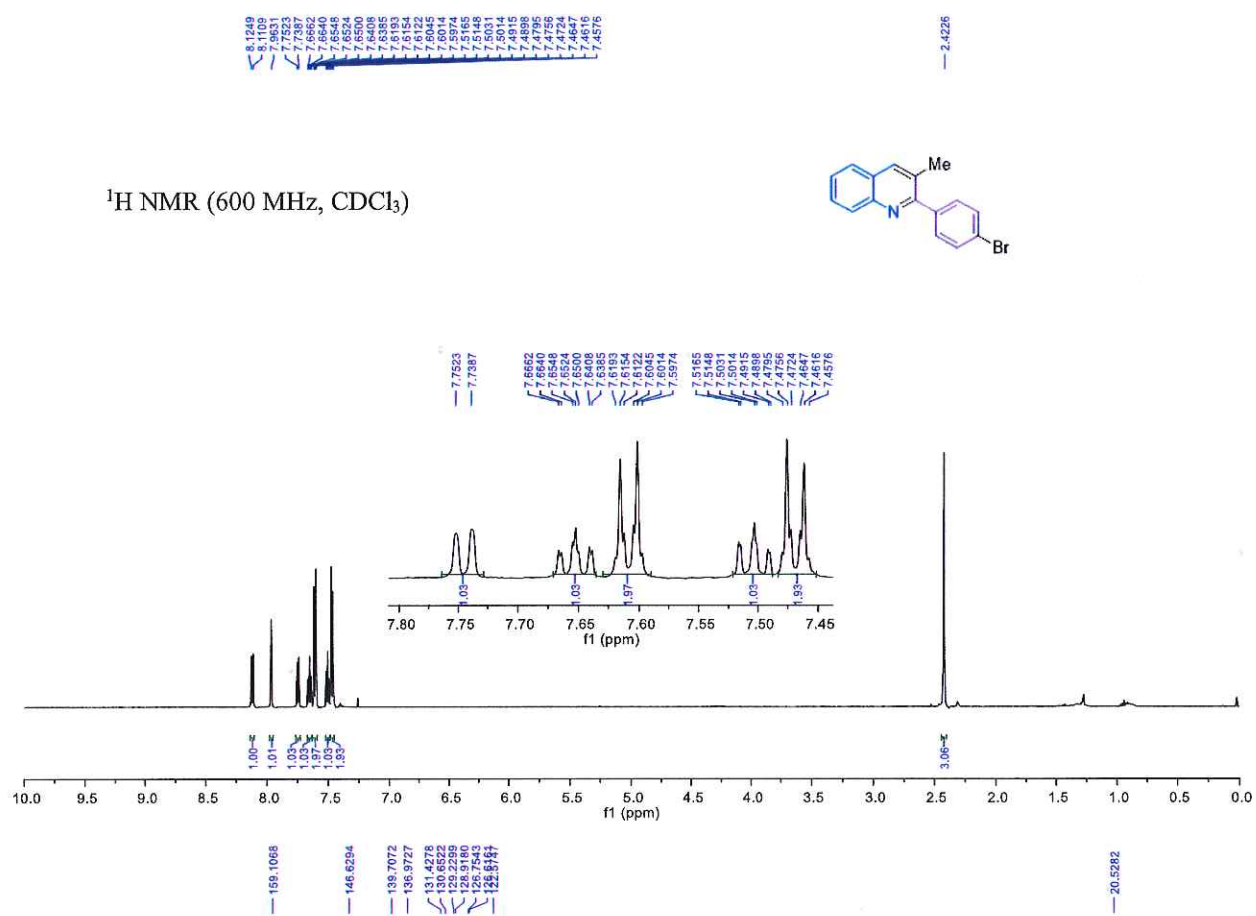
PHỤ LỤC 5

2-(4-chlorophenyl)-3-methylquinoline (56e)



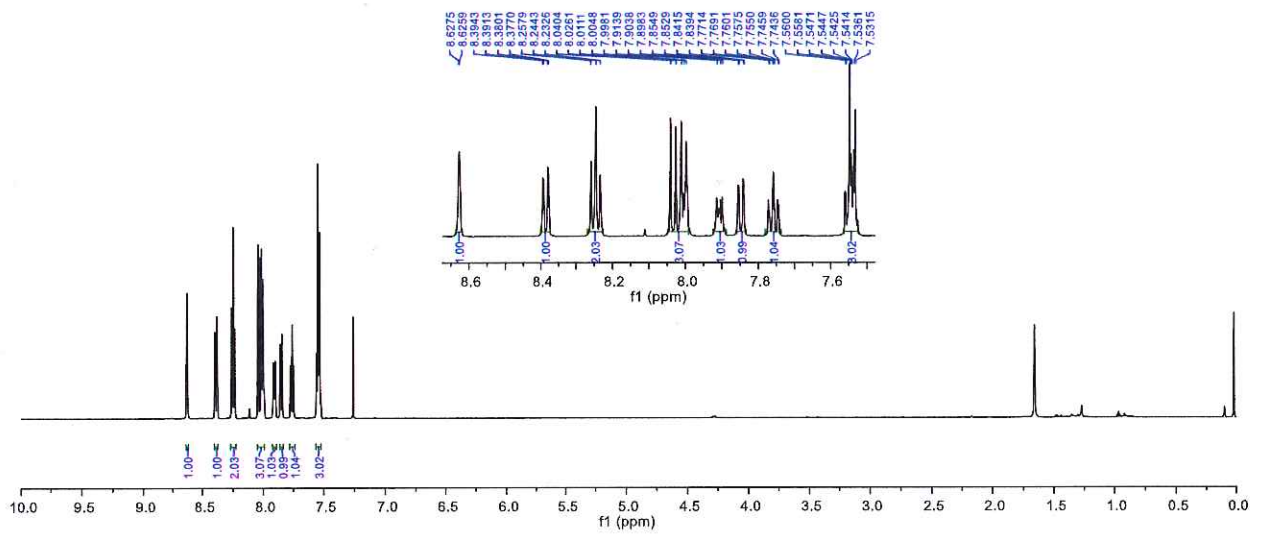
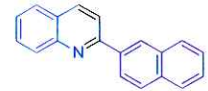
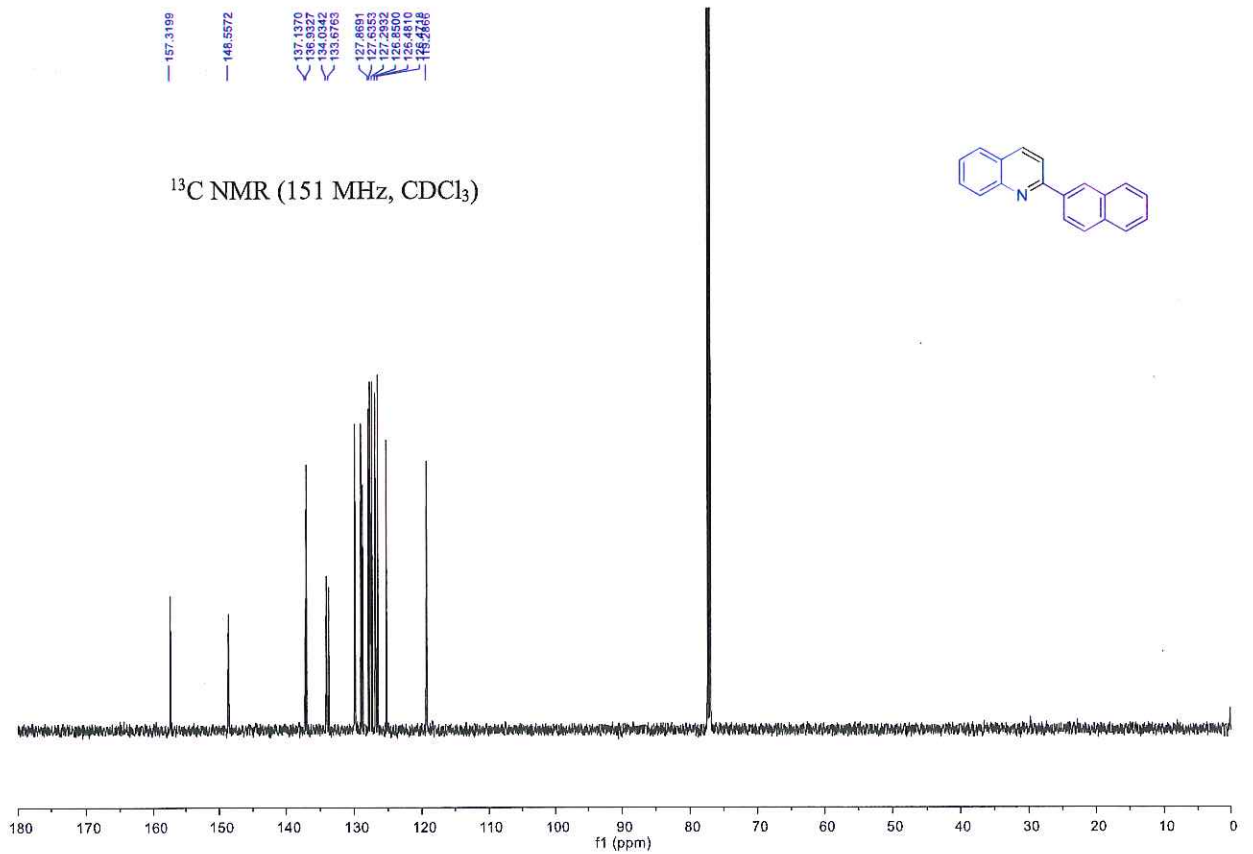
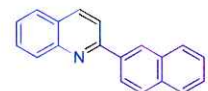
PHỤ LỤC 6

2-(4-bromophenyl)-3-methylquinoline (56m)



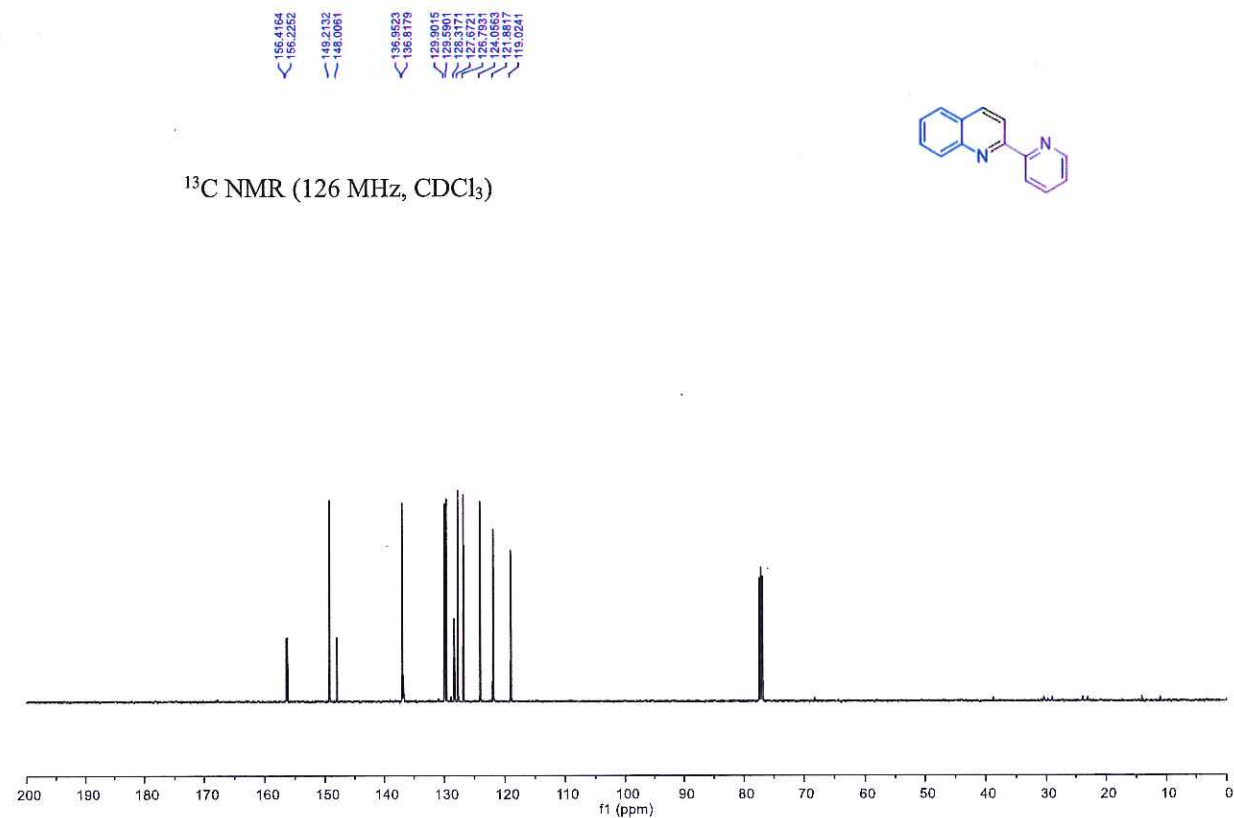
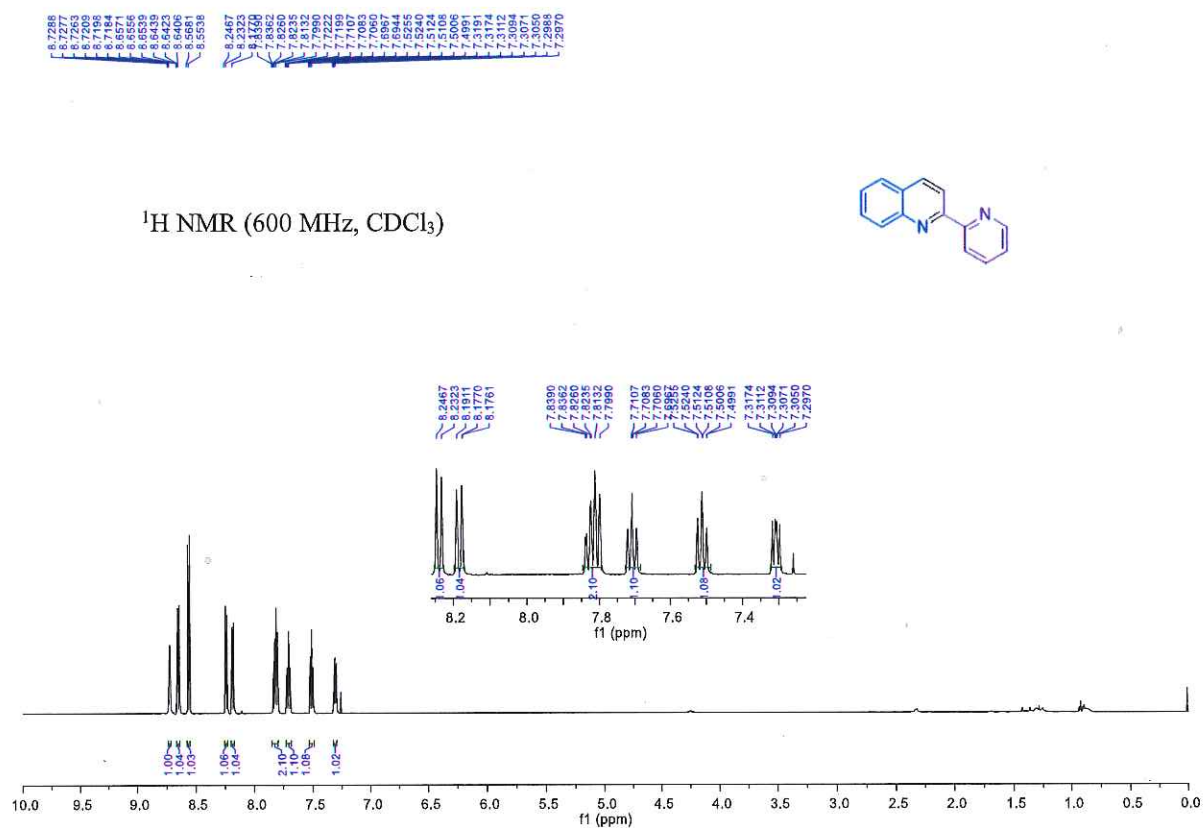
PHỤ LỤC 7

2-(naphthalen-2-yl)quinoline (56n)

 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3)

PHỤ LỤC 8

2-(pyridin-2-yl)quinoline (56o)



PHỤ LỤC 9

2-(5-methylfuran-2-yl)quinoline (56p)

