

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Phạm Quốc Trung

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

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

PHẠM QUỐC TRUNG

KHOA HỌC VẬT CHẤT

NĂM 2026

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



Phạm Quốc Trung

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT CỦA QUINAZOLINE
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**

Hà Nội - 2026

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đề tài nghiên cứu trong luận văn này là công trình nghiên cứu của tôi dựa trên những tài liệu, số 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 trung thực và khách quan nhất. Đồng thời, kết quả này chưa từng xuất hiện trong bất cứ một nghiên cứu nào. Các số liệu, kết quả nêu trong luận văn là trung thực nếu sai tôi hoàn chịu trách nhiệm trước pháp luật.

Tác giả luận văn



Phạm Quốc Trung

LỜI CẢM ƠN

Đề tài: “Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của quinazoline và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được” được thực hiện ở Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến TS. Nguyễn Lê Anh đã giao đề tài, hướng dẫn tận tình, cùng với sự quan tâm và hỗ trợ quý báu giúp tôi hoàn thành luận văn này.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến các anh chị đồng nghiệp tại Viện Hóa Học, Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã luôn chỉ bảo, động viên và tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn Ban Lãnh đạo, phòng Đào tạo, các phòng chức năng và các thầy cô tại Học viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận văn.

Cuối cùng, tôi vô cùng biết ơn gia đình và bạn bè đã luôn bên cạnh ủng hộ và động viên tôi trong suốt thời gian hoàn thiện luận văn.

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

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, tháng 04 năm 2026

Tác giả luận văn



Phạm Quốc Trung

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN.....	iii
DANH MỤC CÁC BẢNG	iv
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ.....	v
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	vi
MỞ ĐẦU	1
1. Lý do chọn đề tài.....	1
2. Mục tiêu của nghiên cứu	1
3. Phương pháp nghiên cứu	2
4. Nội dung nghiên cứu.....	2
5. Cơ sở khoa học và tính thực tiễn của đề tài	2
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU	3
1. Tổng quan về khung quinazoline	3
1.1. Giới thiệu về khung quinazoline	3
1.2. Các hợp chất thiên nhiên có chứa khung quinazoline	4
1.2.1. Các alkaloid nhóm Vasicine	4
1.2.2. Nhóm Evodiamine	5
1.2.3. Dẫn xuất của Tryptanthrin	6
1.3. Các hợp chất có chứa khung quinazoline xuất hiện trong thuốc .	7
2. Các phương pháp tổng hợp	10
2.1. Phương pháp xúc tác kim loại (phản ứng Ullmann tạo liên kết C–N).....	11
2.2. Phương pháp tổng hợp quinazoline từ isatoic anhydride	12
2.3. Phương pháp oxy hóa vòng hóa	14
2.4. Phương pháp ngưng tụ	14
2.5. Tổng hợp từ anthranilic acid	16
2.6. Tổng hợp bằng phương pháp điện hóa	19

CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM	22
2.1. HÓA CHẤT VÀ THIẾT BỊ	22
2.2. Phương pháp xác định độ sạch và nghiên cứu cấu trúc sản phẩm	25
2.3. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất quinazoline	25
2.4. Đánh giá hoạt tính sinh học	25
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	28
3.1. Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp quinazolin-2,4-dithione.	28
3.2. Tổng hợp các dẫn xuất quinazolin-2,4-dithione bằng điều kiện tối ưu trên	34
3.3. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất quinazoline.....	46
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	49
KẾT LUẬN.....	49
KIẾN NGHỊ.....	49
TÀI LIỆU THAM KHẢO	50

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
SAR	Structure–Activity Relationship	Mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính
δ (ppm)	parts per million	Độ dịch chuyển hóa học
J (Hz)	Hertz	Hằng số tương tác
s	singlet	
d	doublet	
dd	double doublet	
t	triplet	
DMSO	Dimethyl sulfoxide	
DMF	Dimethylformamide	
CDCl_3	Deuterated chloroform	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1. Công thức hóa học, danh pháp, xuất xứ hóa chất thực nghiệm	22
Bảng 3.1. Ảnh hưởng của dung môi đến hiệu suất phản ứng	28
Bảng 3.2. Khảo sát các chất phụ gia	29
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất phản ứng của quá trình tổng hợp Quinazoline-2,4(1H,3H)-dithiones với sự có mặt của N-methylpyrrolidin-2-one	30
Bảng 3.4. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất quinazoline	47

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ

Hình 1.1. Một số hợp chất dị vòng khung quinazoline.....	4
Hình 1.2. Các hợp chất alkaloid thuộc khung vasicine.....	4
Hình 1.3. Cấu trúc hóa học của các alkaloid tự nhiên chứa khung quinazoline.....	5
Hình 1.4. Cấu trúc hóa học của Evodiamine, Rutaecarpine và Dehydroevodiamine	5
Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của hợp chất Tryptanthrin.....	6
Hình 1.6. Dẫn xuất 1 và 2 theo nghiên cứu của Gao và cộng sự.....	7
Hình 1.7. Cấu trúc hóa học của các thuốc ức chế EGFR chứa khung quinazoline	8
Hình 1.8. Các hợp chất 2,4-diaminoquinazoline và dẫn xuất liên quan	9
Hình 1.9. Cấu trúc hóa học của một số thuốc mang khung quinazolinone như methaqualone, diproqualone, etaqualone, cloroqualone, proquazone, albaconazole và nolatrexed.	10
Hình 1.10. Cấu trúc hóa học của các hợp chất khung quinazoline tiêu biểu được ứng dụng trong điều trị.....	10
Hình 3.1. Khảo sát nhiệt độ phản ứng tổng hợp Quinazoline-2,4(1H,3H)- dithiones	30
Hình 3.2. Khảo sát ảnh hưởng của nhóm thế trên isothiocyanate thơm đến hiệu suất phản ứng.....	31
Hình 3.3. Khảo sát ảnh hưởng của nhóm thế trên isothiocyanate thơm đến hiệu suất phản ứng.....	32
Hình 3.4. Các dẫn xuất quinazoline từ 72a đến 72w	35
Hình 3.5. Phổ ^1H của hợp chất 72d	36
Hình 3.6. Phổ ^{13}C của hợp chất 72d	37

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Phản ứng ghép cặp C–Nu xúc tác đồng.....	11
Sơ đồ 1.2. Phản ứng domino xúc tác đồng tổng hợp dẫn xuất quinazolinone thông qua ghép cặp kiểu Ullmann và oxy hóa hiệu khí.....	11
Sơ đồ 1.3. Tổng hợp quinazoline qua phản ứng Ullmann kết hợp oxy hóa hiệu khí.....	12
Sơ đồ 1.4. Tổng hợp các 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one 2 và quinazolin-4(3H)-one từ isatoic anhydride	13
Sơ đồ 1.5. Tổng hợp các dẫn xuất 2-substituted quinazolin-4(3H)-one theo nghiên cứu của Mahdavi	13
Sơ đồ 1.6. Phương pháp tiếp cận tổng hợp các dẫn xuất 2-amino-4(3H)-quinazolinone theo Fei Ji	14
Sơ đồ 1.7. Tổng hợp quinazoline từ epoxide theo cơ chế vòng hóa – oxy hóa trong một nồi (one pot)	14
Sơ đồ 1.8. Tổng hợp N,4-disubstituted quinazoline-2-amine từ phenylisothiocyanate và aminobenzophenone.....	15
Sơ đồ 1.9. Tổng hợp phenyl-2-(phenylamino) quinazoline 3-oxide từ phenylisothiocyanate và (2-aminophenyl) (phenyl)methanone oxime.....	15
Sơ đồ 1.10. Tổng hợp dẫn xuất quinazoline từ imidate và acid anthranilic ...	15
Sơ đồ 1.11. Tổng hợp amino-quinazolin-4(3H)-one từ methyl anthranilate và guanidine	16
Sơ đồ 1.12. Tổng hợp các dẫn xuất quinazolinone ngưng tụ vòng từ anthranilic acid thông qua trung gian benzoxazinone.....	16
Sơ đồ 1.13. Tổng hợp quinazoline thông qua phản ứng ngưng tụ benzoxazinone với phenyl urea.....	17
Sơ đồ 1.14 Tổng hợp ethyl 4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazoline-3(2H)-carboxylate từ 2-aminobenzoic acid và ethoxycarbonyl isothiocyanate	18
Sơ đồ 1.15 Phản ứng S-alkyl hóa các dẫn xuất quinazolinone bằng alkyl halide	18
Sơ đồ 1.16 Tổng hợp dẫn xuất quinazolinone đa chức từ aldehyde thơm và hợp chất methylene hoạt hóa.....	19

Sơ đồ 1.17 Tổng hợp quinazoline bằng phương pháp điện hóa thông qua oxy hóa anod và phản ứng amin hóa – vòng hóa nội phân tử theo nghiên cứu của Zhenghong Zhou	20
Sơ đồ 1.18 Phản ứng tổng hợp 2-arylquinazolin-4(3H)-one từ anthranilamide và phenol dưới điều kiện điện hóa xúc tác I ₂	20
Sơ đồ 3.1. Tổng hợp quinazoline-2,4-dithione từ isatin và phenyl isothiocyanate	28
Sơ đồ 3.2. Đề xuất cơ chế phản ứng	33

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC	a
PHỤ LỤC 1	c
PHỤ LỤC 2	d
PHỤ LỤC 3	e
PHỤ LỤC 4	f
PHỤ LỤC 5	g
PHỤ LỤC 6	h
PHỤ LỤC 7	i
PHỤ LỤC 8	j
PHỤ LỤC 9	k
PHỤ LỤC 10	l
PHỤ LỤC 11	m
PHỤ LỤC 12	n
PHỤ LỤC 13	o
PHỤ LỤC 14	p
PHỤ LỤC 15	q
PHỤ LỤC 16	r
PHỤ LỤC 17	s
PHỤ LỤC 18	t
PHỤ LỤC 19	u
PHỤ LỤC 20	v
PHỤ LỤC 21	w
PHỤ LỤC 22	x
PHỤ LỤC 23	y

MỞ ĐẦU

1. Lý do chọn đề tài

Các hợp chất dị vòng luôn được quan tâm bởi chúng có nhiều hoạt tính sinh học lý thú. Trong số đó, khung quinazoline được quan tâm như một cấu trúc “đa năng”, xuất hiện trong nhiều hợp chất tự nhiên và thuốc điều trị với phổ hoạt tính rất rộng. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các dẫn xuất quinazoline có nhiều hoạt tính đáng chú ý như kháng ung thư, kháng viêm, kháng khuẩn, cũng như tác động lên hệ thần kinh trung ương [1]. Chính vì vậy, việc nghiên cứu phương pháp mới tổng hợp các hợp chất có khung quinazoline luôn được quan tâm của nhiều nhà khoa học trên thế giới.

Một điểm đặc biệt đáng quan tâm là khi thay thế nguyên tử oxy bằng lưu huỳnh trong khung quinazoline, tạo thành các dẫn xuất quinazoline-2,4-dithione, hoạt tính sinh học của hợp chất có thể thay đổi đáng kể. Các nghiên cứu gần đây cho thấy những hợp chất này có khả năng ức chế vi khuẩn lao, ức chế enzyme phosphodiesterase-7 (PDE7) – một đích quan trọng trong điều trị bệnh viêm và miễn dịch – cũng như thể hiện tác dụng bảo vệ thần kinh [2–3]. Điều này gợi mở rằng việc thiết kế và tổng hợp các dẫn xuất chứa lưu huỳnh không chỉ đơn thuần là biến đổi cấu trúc, mà còn có thể tạo ra những thay đổi có ý nghĩa về mặt dược lý.

Bên cạnh việc tổng hợp, đánh giá hoạt tính sinh học – đặc biệt là hoạt tính gây độc tế bào – là bước quan trọng nhằm xác định tiềm năng ứng dụng của các hợp chất mới. Việc kết hợp giữa tổng hợp hóa học và sàng lọc sinh học không chỉ giúp hiểu rõ mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR) mà còn góp phần định hướng phát triển các hợp chất dẫn đầu trong nghiên cứu thuốc.

Từ những cơ sở khoa học và thực tiễn nêu trên, đề tài “**Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của quinazoline và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được**” được lựa chọn nhằm:

- Khai thác tiềm năng của khung quinazoline trong hóa dược;
- Phát triển các phương pháp tổng hợp mới, hiệu quả và thân thiện môi trường;
- Đánh giá hoạt tính sinh học để định hướng ứng dụng trong tương lai.

2. Mục tiêu của nghiên cứu

- Nghiên cứu phương pháp mới tổng hợp các dẫn xuất của quinazoline từ các dẫn xuất của isatine và thiocyanate

- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của một số hợp chất tổng hợp được.

3. Phương pháp nghiên cứu

1. Tổng hợp hữu cơ: sử dụng các phương pháp tổng hợp.

2. Phương pháp xác định cấu trúc:

- Sử dụng các phương pháp phổ: $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$.

3. Đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được

- Hoạt tính gây độc tế bào trên 2 dòng tế bào ung thư ở người (HepG2, MCF-7) được thực hiện dựa trên phương pháp MTT được mô tả bởi Tim Mosman.

4. Nội dung nghiên cứu

1. Tổng hợp một số dẫn xuất quinazoline mới từ phenyl isothiocyanate và isatine.

2. Xác định và phân tích cấu trúc các hợp chất thu được bằng các phương pháp phổ hiện đại như $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, 2D-NMR, IR, HRMS.

3. Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn xuất tổng hợp được.

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

Nghiên cứu này hướng tới việc tổng hợp các dẫn xuất quinazoline, với trọng tâm là các hợp chất quinazoline-2,4-dithione, thông qua phản ứng đa thành phần giữa isatin, isothiocyanate và lưu huỳnh dưới điều kiện xúc tác base. Cách tiếp cận này được lựa chọn trên cơ sở xu hướng phát triển của hóa học hữu cơ hiện đại, trong đó các phản ứng đa thành phần được ưu tiên nhờ khả năng xây dựng nhanh và hiệu quả các khung dị vòng có giá trị từ những nguyên liệu đơn giản. Đồng thời, việc sử dụng lưu huỳnh như một tác nhân phản ứng linh hoạt cho phép hình thành các hệ dị vòng chứa đồng thời nguyên tử nitơ và lưu huỳnh—những cấu trúc vốn được ghi nhận có nhiều hoạt tính sinh học đáng quan tâm.

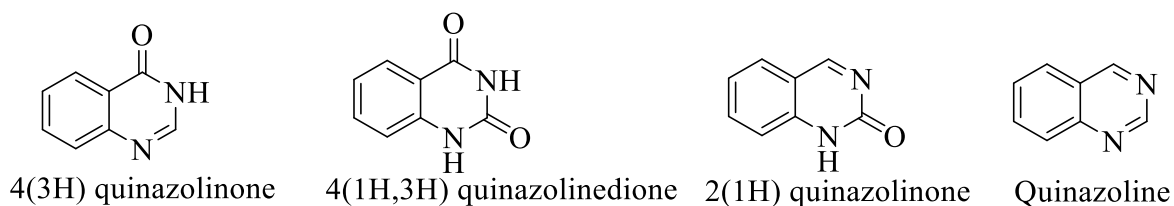
Về phương diện ứng dụng, các hợp chất tổng hợp được tiếp tục đánh giá hoạt tính sinh học, đặc biệt là hoạt tính gây độc tế bào, nhằm định hướng tìm kiếm các phân tử tiềm năng trong lĩnh vực hóa dược. Do đó, nghiên cứu không chỉ góp phần hoàn thiện và mở rộng các phương pháp tổng hợp hiện có, mà còn hướng tới việc phát hiện các hợp chất mới có triển vọng ứng dụng trong thực tiễn.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

1. Tổng quan về khung quinazoline

1.1. Giới thiệu về khung quinazoline

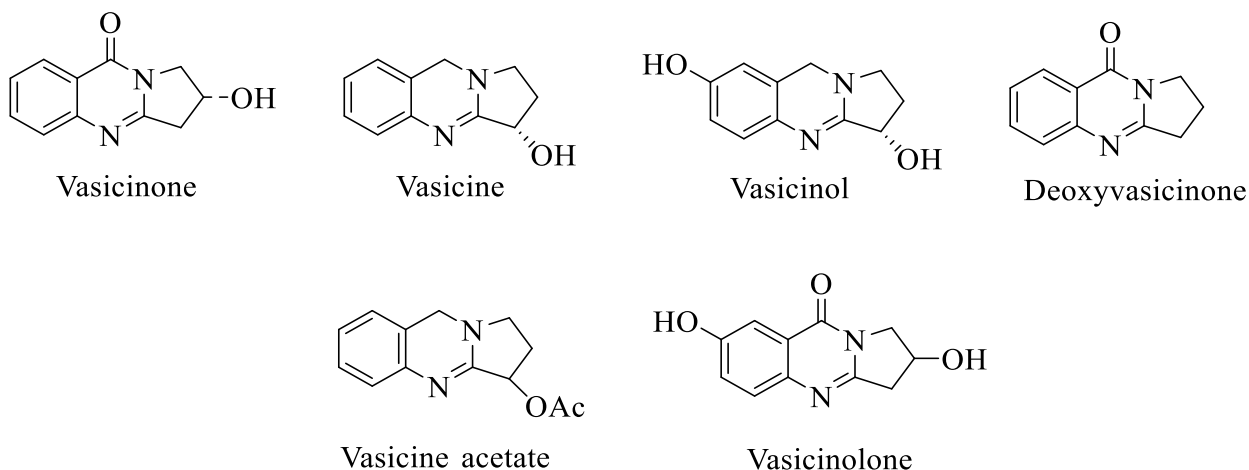
Trong những nghiên cứu trước đây, các hợp chất dị vòng đều thể hiện hoạt tính sinh học. Những hợp chất dị vòng này không chỉ góp phần tạo nên đặc tính hóa học riêng biệt mà còn quyết định cách thức phân tử tương tác với các mục tiêu sinh học trong cơ thể. Đặc biệt, các dị vòng chứa nguyên tử nitơ như indole, quinoline, quinazoline, benzimidazole và triazole được xem là những khung cấu trúc trung tâm, xuất hiện phổ biến trong nhiều hợp chất có tiềm năng dược lý cao [4-5]. Trong số đó, quinazoline nổi bật nhờ khả năng thể hiện nhiều dạng hoạt tính sinh học khác nhau, từ chống ung thư, kháng viêm, kháng khuẩn cho đến kháng virus [4-5]. Đáng chú ý, khung 4-anilinoquinazoline đã trở thành nền tảng cho sự phát triển của một loạt thuốc điều trị ung thư hiện đại như gefitinib, erlotinib và lapatinib – các chất ức chế chọn lọc tyrosine kinase tại thụ thể EGFR, có vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn sự tăng sinh của tế bào ung thư [6-8]. Không chỉ dừng lại ở lĩnh vực điều trị ung thư, các dẫn xuất quinazoline còn cho thấy phổ hoạt tính rộng rãi, với khả năng chống trầm cảm, chống sốt rét, giảm đau, kháng nấm và điều hòa miễn dịch [9-11]. Một số hợp chất mang nhân quinazoline đã được ứng dụng trong điều trị lâm sàng, trong khi nhiều hợp chất khác đang được đánh giá ở giai đoạn tiền lâm sàng, cho thấy tiềm năng lớn của hệ khung này trong thiết kế thuốc hiện đại. Về mặt tổng hợp, các phương pháp truyền thống tạo dẫn xuất quinazoline thường dựa trên phản ứng ngưng tụ giữa amin thơm và các hợp chất chứa nhóm chức như axit aminobenzoic, axit anthranilic, isatoic anhydride, aldehyde hoặc ketone [12-17]. Tuy nhiên, những nghiên cứu này thường đòi hỏi điều kiện phản ứng khắc nghiệt như nhiệt độ cao, thời gian phản ứng dài, sự hiện diện của xúc tác kim loại đắt tiền và dung môi độc hại, hạn chế về mặt cấu trúc khiến việc tăng quy mô sản xuất trở nên khó khăn và làm giảm hiệu suất tổng hợp [18-20]. Nhằm khắc phục những hạn chế đó, xu hướng nghiên cứu gần đây tập trung vào việc phát triển các phương pháp tổng hợp xanh, hướng đến sự bền vững và thân thiện với môi trường. Các quy trình mới ưu tiên sử dụng xúc tác phi kim loại, dung môi xanh hoặc không dung môi, điều kiện phản ứng nhẹ hơn và loại bỏ việc dùng các chất oxy hóa độc hại [21-23].



Hình 1.1. Một số hợp chất dị vòng khung quinazoline

1.2. Các hợp chất thiên nhiên có chứa khung quinazoline

1.2.1. Các alkaloid nhóm Vasicine

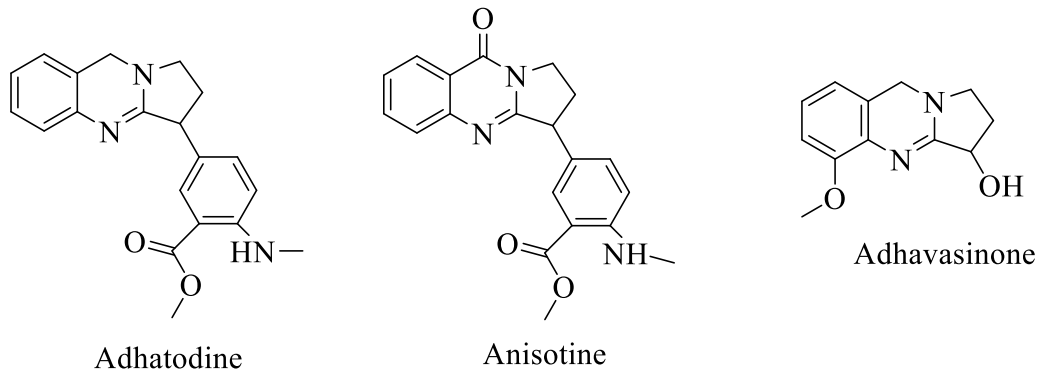


Hình 1.2. Các hợp chất alkaloid thuộc khung vasicine

Bharat Singh và cộng sự [24] đã phân lập năm alkaloid pyrroloquinazoline từ rễ *Adhatoda vasica* và đánh giá hoạt tính sinh học thông qua các mô hình kháng viêm in vivo cùng với thử nghiệm kháng khuẩn, kháng nấm in vitro. Kết quả cho thấy tất cả các hợp chất đều có hoạt tính kháng viêm rõ rệt. Cụ thể, vasicine thể hiện hiệu quả cao nhất trong mô hình viêm cấp tính do carrageenan, với mức ức chế phù nề đạt 59,51% tại liều 20 mg/kg sau 6 giờ, trong khi vasicinone nổi bật trong mô hình viêm mạn tính do CFA, với mức ức chế tối đa 63,94% tại liều 10 mg/kg sau 4 ngày và duy trì tác dụng đến ngày thứ 16. Những kết quả này chứng minh rằng các alkaloid từ *A. vasica* có khả năng tác động hiệu quả trên cả hai giai đoạn viêm cấp và mạn.

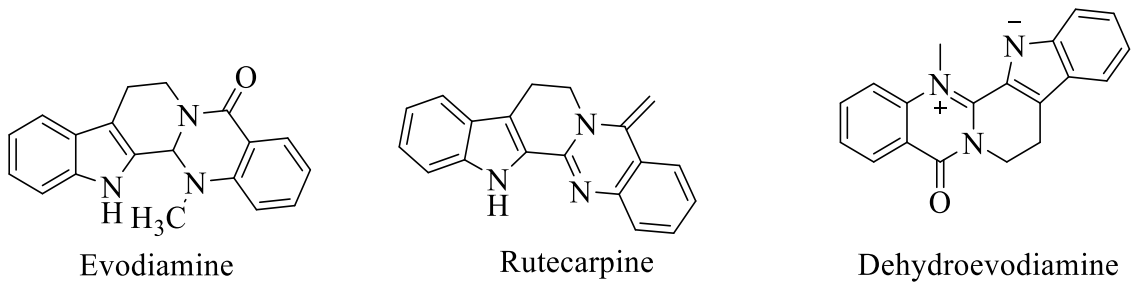
Khandelwal và cộng sự [25] đã tổng hợp và phân tích các dữ liệu dược học liên quan đến *Adhatoda vasica* (họ Acanthaceae), một loài thực vật từ lâu được sử dụng trong y học cổ truyền để điều trị ho, hen suyễn, viêm phế quản, xuất huyết trĩ và nhiều bệnh lý đường hô hấp khác. Theo các tác giả, nhóm alkaloid chủ đạo của loài này thuộc khung pyrrolo-quinazoline, bao gồm vasicine, vasicinone, vasicinol, adhatodine, adhatodinine, adhavaquinone và anisotine. Vasicine được

ghi nhận có hoạt tính kháng khuẩn mạnh đối với *Escherichia coli* và kháng nấm đối với *Candida albicans*, đồng thời thể hiện hiệu quả trên các chủng *Mycobacterium tuberculosis* đa kháng thuốc.



Hình 1.3. Cấu trúc hóa học của các alkaloid tự nhiên chứa khung quinazoline

1.2.2. Nhóm Evodiamine



Hình 1.4. Cấu trúc hóa học của Evodiamine, Rutaecarpine và Dehydroevodiamine

Evodiamine, một alkaloid được phân lập từ *Evodia rutaecarpa*, đã được ghi nhận sở hữu nhiều hoạt tính sinh học đáng chú ý, đặc biệt trong lĩnh vực chống ung thư. Theo nghiên cứu của Tao Zhang và cộng sự [26], hợp chất này có khả năng ức chế sự tăng sinh của các dòng tế bào ung thư bàng quang 253J và T24 theo cả liều lượng và thời gian xử lý, với giá trị IC_{50} tương ứng là 1,90 μM và 2,14 μM sau 24 giờ.

Xét về hoạt tính kháng viêm, nghiên cứu của Hui Yu và cộng sự [27] cho thấy evodiamine có khả năng ức chế sự sản sinh nitric oxide (NO) trên dòng tế bào đại thực bào RAW 264.7. Cơ chế của tác dụng này được cho là liên quan đến việc điều hòa và làm gián đoạn con đường tín hiệu do IFN- γ trung gian, qua đó góp phần làm suy giảm phản ứng viêm.

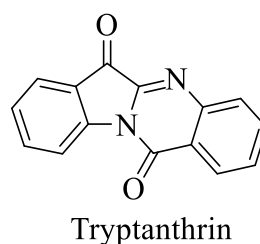
Evodiamine thể hiện phổ hoạt tính chống ung thư rộng trên nhiều dòng tế bào khác nhau. Cơ chế tác dụng của hợp chất này mang tính đa đích, bao gồm: (i) ức

chế tăng sinh tế bào thông qua gây ngừng chu kỳ tại pha G2/M do điều hòa phức hợp Cdc2/cyclin B; (ii) cảm ứng apoptosis thông qua tăng biểu hiện Bax và giảm Bcl-2; và (iii) điều hòa các trục tín hiệu quan trọng liên quan đến sự sống còn và tăng sinh của tế bào như NF- κ B, PI3K/Akt và ERK. Ngoài ra, evodiamine còn có khả năng ức chế xâm lấn, di căn và đồng thời tác động lên enzym topoisomerase I/II. Những đặc điểm này cho thấy evodiamine là một tác nhân chống ung thư tiềm năng với cơ chế tác động đa mục tiêu.

Evodiamine không chỉ thể hiện hoạt tính chống ung thư mà còn có vai trò đáng kể trong điều hòa chuyển hóa và bảo vệ đa cơ quan. Trong bối cảnh béo phì, nghiên cứu của Kobayashi và cộng sự [28] cho thấy hợp chất này thúc đẩy sinh nhiệt thông qua hoạt hóa protein UCP1 tại mô mỡ nâu, đồng thời ức chế quá trình biệt hóa tế bào mỡ thông qua các con đường tín hiệu ERK/MAPK và Akt. Bên cạnh đó, evodiamine còn cải thiện tình trạng đề kháng leptin, tăng độ nhạy insulin, đồng thời điều hòa hành vi ăn uống thông qua việc làm giảm nhu động đường tiêu hóa và tăng nồng độ cholecystokinin (CCK).

Đối với hệ tim mạch, nghiên cứu của Chiou và cộng sự [29] chỉ ra rằng evodiamine có khả năng gây giãn mạch phụ thuộc nội mô, tăng bài niệu thông qua ức chế aldosterone, đồng thời bảo vệ cơ tim trước các tổn thương do phản ứng quá mẫn hoặc thiếu máu cục bộ, có thể liên quan đến sự hoạt hóa peptide CGRP. Trong lĩnh vực thần kinh, theo Marambaud và cộng sự [30], evodiamine cho thấy tiềm năng trong điều trị bệnh Alzheimer khi cải thiện chức năng nhận thức trên mô hình động vật, tăng hấp thu glucose tại não và giảm biểu hiện các yếu tố viêm thần kinh như COX-2, IL-1 β , IL-6 và TNF- α , mặc dù không ảnh hưởng đáng kể đến sự tích tụ amyloid- β . Ngoài ra, dẫn xuất dehydroevodiamine còn được xem là khung cấu trúc tiềm năng cho việc phát triển các chất ức chế enzym cholinesterase.

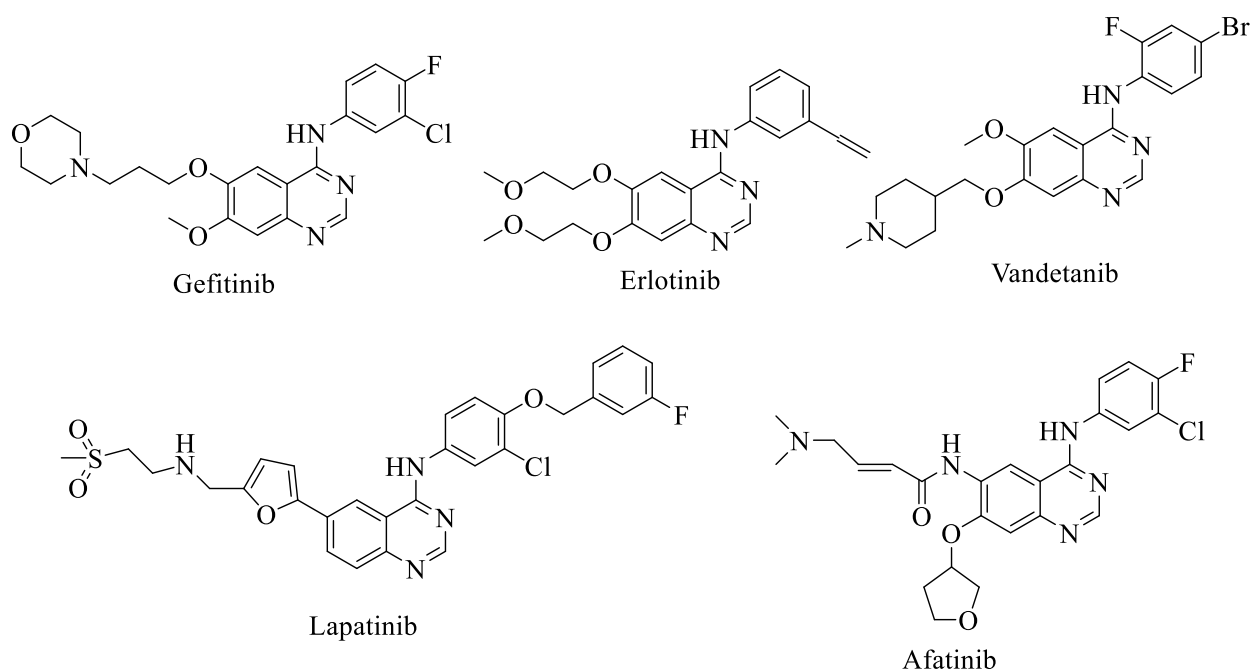
1.2.3. Dẫn xuất của Tryptanthrin



Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của hợp chất Tryptanthrin

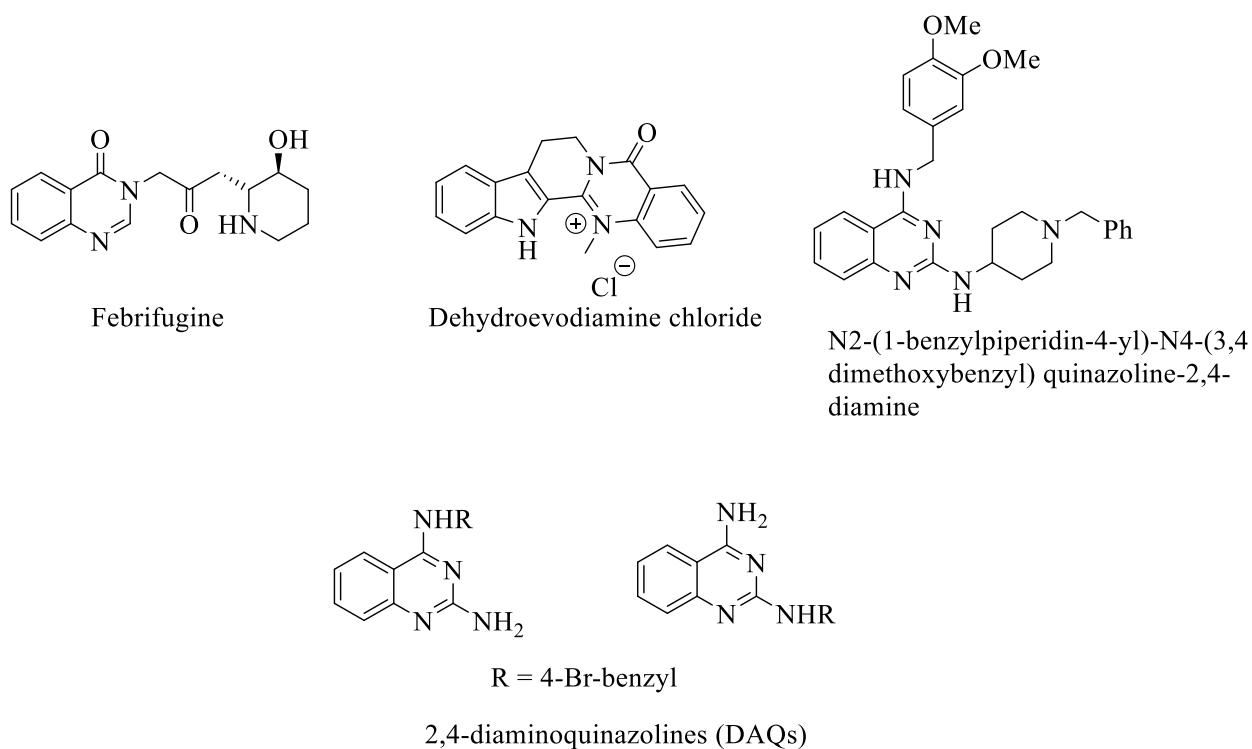
ung thư thông qua ức chế các tyrosine kinase then chốt (EGFR, HER2, VEGFR), từ đó kìm hãm sự tăng sinh và khả năng sống sót của tế bào ung thư. Bên cạnh đó, các hợp chất thế hệ mới còn thể hiện cơ chế đa đích khi tác động lên nhiều hệ thống sinh học như tubulin, topoisomerase I, G9a, trục PI3K/Akt/mTOR và PARP-1, đồng thời cảm ứng quá trình apoptosis thông qua hoạt hóa caspase và rối loạn chức năng ty thể.

Nhờ những đặc điểm này, các dẫn xuất quinazoline không chỉ cho thấy hoạt tính mạnh và độ chọn lọc cao mà còn có tiềm năng hạn chế hiện tượng kháng thuốc, qua đó khẳng định vai trò của quinazoline như một khung cấu trúc dẫn xuất triển vọng trong phát triển thuốc chống ung thư nhắm trúng đích với độc tính thấp hơn so với hóa trị truyền thống.



Hình 1.7. Cấu trúc hóa học của các thuốc ức chế EGFR chứa khung quinazoline

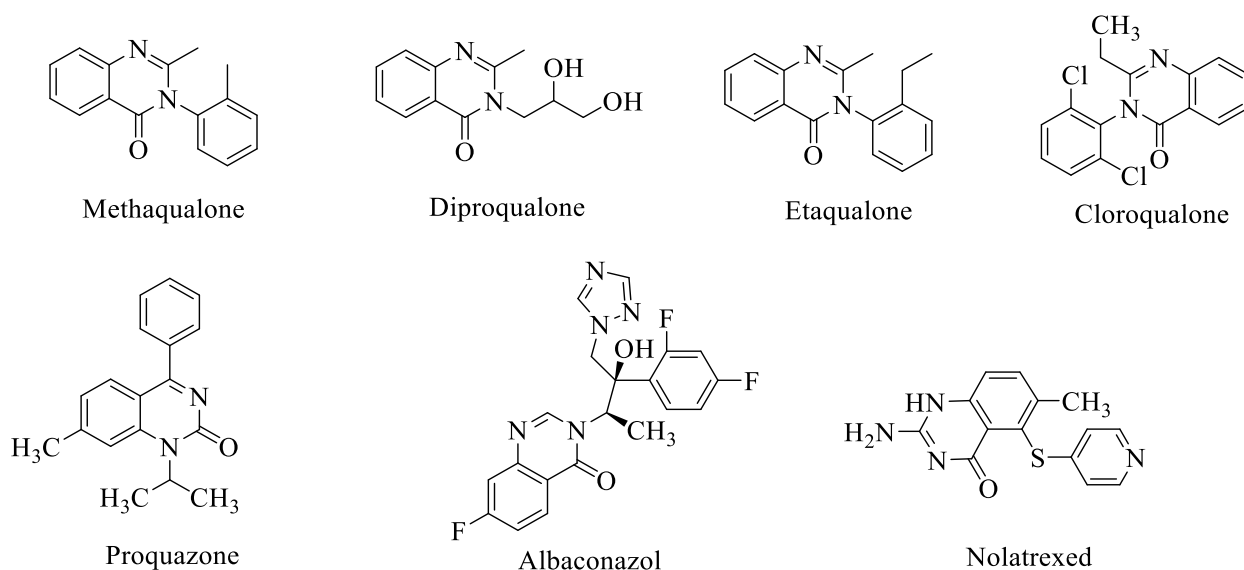
Theo Abualassal và cộng sự [34], nhiều hợp chất tự nhiên mang khung quinazoline đã được phân lập và cho thấy hoạt tính sinh học đa dạng. Tiêu biểu là febrifugine với tác dụng chống sốt rét; dehydroevodiamine (DHED) có khả năng ức chế acetylcholinesterase và cải thiện nhận thức; cùng với vasicine và deoxyvasicine thể hiện tác dụng tăng cường dẫn truyền cholinergic thông qua điều hòa enzym liên quan.



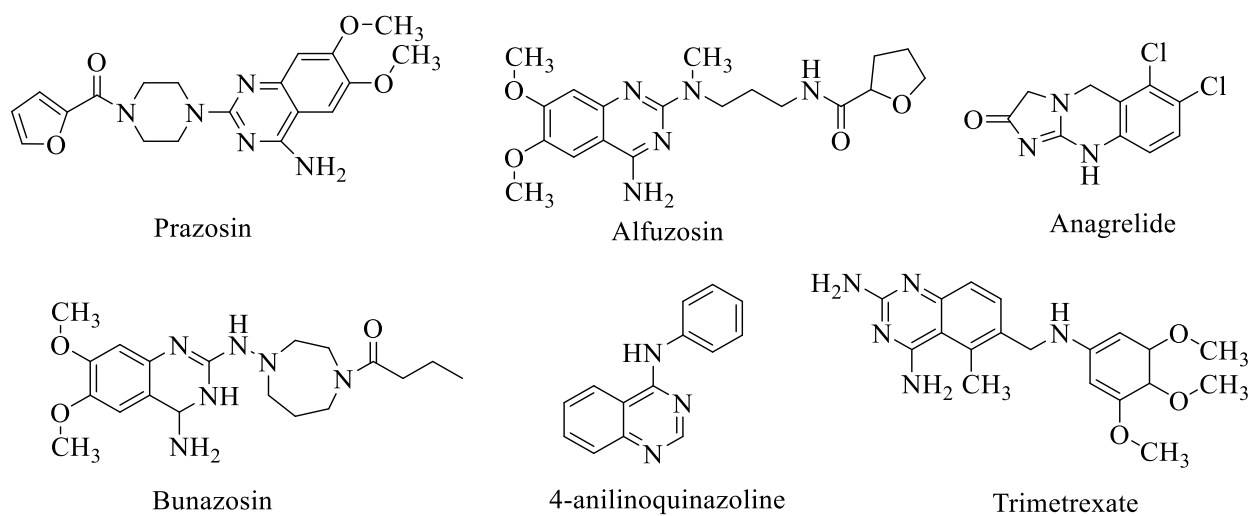
Hình 1.8. Các hợp chất 2,4-diaminoquinazoline và dẫn xuất liên quan

Theo nghiên cứu của Murthy Boddapati và cộng sự [35], các dược chất được đề cập đều mang những biến thể cấu trúc đặc trưng của khung quinazoline, qua đó phản ánh rõ tính đa dạng về mặt cấu trúc cũng như phạm vi tác dụng dược lý rộng của hệ dị vòng này. Cụ thể, một số thuốc cổ điển như methaqualone, diproqualone, etaqualone, cloroqualone, proquazone, albaconazole và nolatrexed đều chứa khung quinazolinone, trong đó nhân quinazoline được chức hóa bởi nhóm carbonyl tại vị trí C-4.

Đặc điểm cấu trúc này được xem là yếu tố quan trọng chi phối hoạt tính sinh học của các hợp chất, thường liên quan đến các tác dụng dược lý như an thần, giảm đau, kháng viêm, kháng nấm hoặc ức chế enzyme thymidylate synthase. Những phân tích này cho thấy việc biến đổi cấu trúc trên khung quinazoline, đặc biệt ở dạng quinazolinone, đóng vai trò then chốt trong việc định hướng và tối ưu hóa hoạt tính của các hợp chất trong phát triển thuốc.



Hình 1.9. Cấu trúc hóa học của một số thuốc mang khung quinazolinone như methaqualone, diproqualone, etaqualone, cloroqualone, proquazone, albaconazole và nolatrexed.



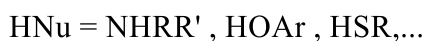
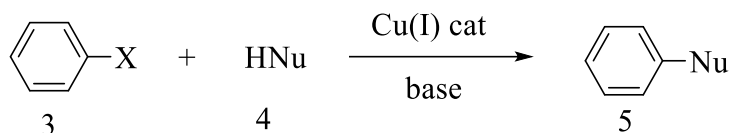
Hình 1.10. Cấu trúc hóa học của các hợp chất khung quinazoline tiêu biểu được ứng dụng trong điều trị

2. Các phương pháp tổng hợp

Các phương pháp tổng hợp quinazoline truyền thống chủ yếu dựa trên phản ứng ngưng tụ của các dẫn xuất anthranilic (như 2-aminobenzamide, acid anthranilic, ester anthranilate) với aldehyde, imidate, guanidine hoặc các tác nhân chứa nitơ khác. Bên cạnh đó, nhiều phương pháp hiện đại cũng đã được

phát triển, tiêu biểu như oxy hóa vòng hóa, xúc tác kim loại (Pd, Cu, Zn) và phản ứng một nồi nhằm nâng cao hiệu suất và mở rộng phạm vi ứng dụng.

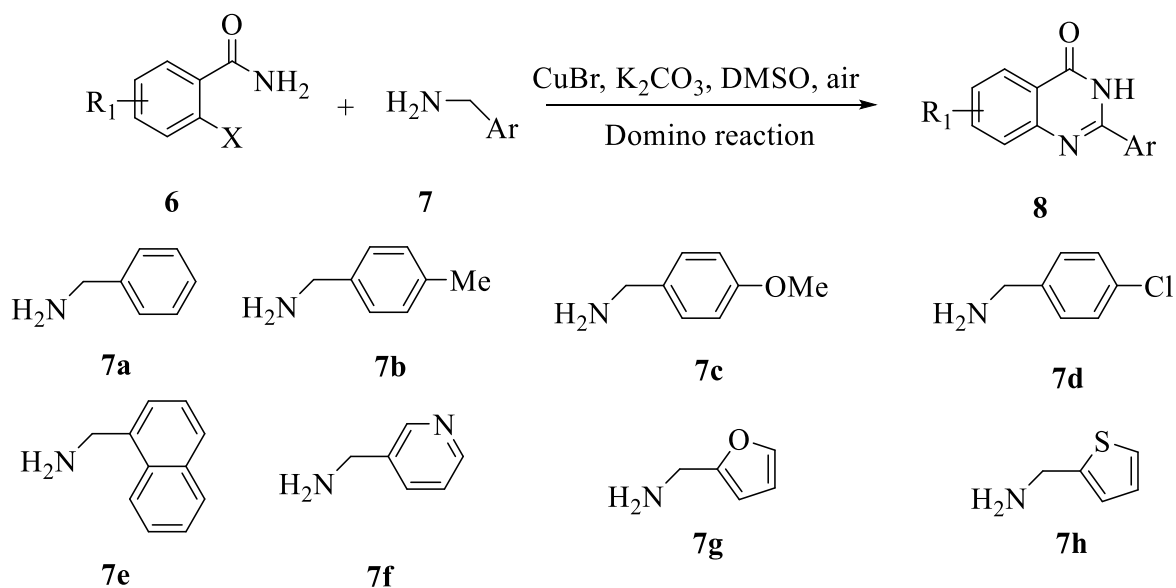
2.1. Phương pháp xúc tác kim loại (phản ứng Ullmann tạo liên kết C–N)



Sơ đồ 1.1. Phản ứng ghép cặp C–Nu xúc tác đồng

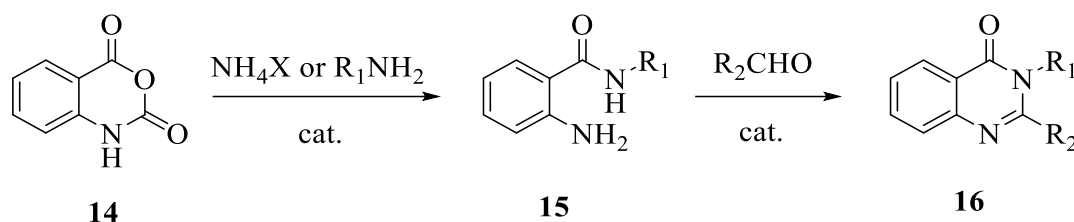
Phương pháp này thuộc nhóm tổng hợp quinazoline thông qua phản ứng dây chuyền xúc tác kim loại, bao gồm ghép cặp kiểu Ullmann kết hợp với quá trình oxy hóa hiệu quả. Ưu điểm nổi bật của phương pháp là không cần sử dụng phối tử hay chất phụ gia, đồng thời tận dụng các nguyên liệu đầu sẵn có và dễ tiếp cận, từ đó cho phép thu được sản phẩm với hiệu suất cao.

Theo nghiên cứu của Wei Xu và cộng sự [36], các tác giả đã đề xuất một phương pháp xúc tác đồng khá đơn giản nhưng hiệu quả để tổng hợp các dẫn xuất quinazolinone. Điểm hay của phương pháp này nằm ở chỗ nó sử dụng các nguyên liệu đầu như 2-halobenzamide thế và aryl methanamine – đều là những hợp chất dễ tìm và chi phí thấp – đồng thời dùng luôn không khí (O_2) làm chất oxy hóa, giúp quy trình trở nên thực tế và thân thiện hơn với môi trường.



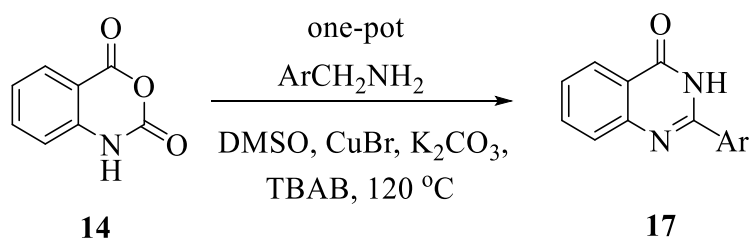
Sơ đồ 1.2. Phản ứng domino xúc tác đồng tổng hợp dẫn xuất quinazolinone thông qua ghép cặp kiểu Ullmann và oxy hóa hiệu quả

xúc tác, tạo ra imine. Cuối cùng, quá trình đóng vòng nội phân tử hình thành khung dị vòng 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one.



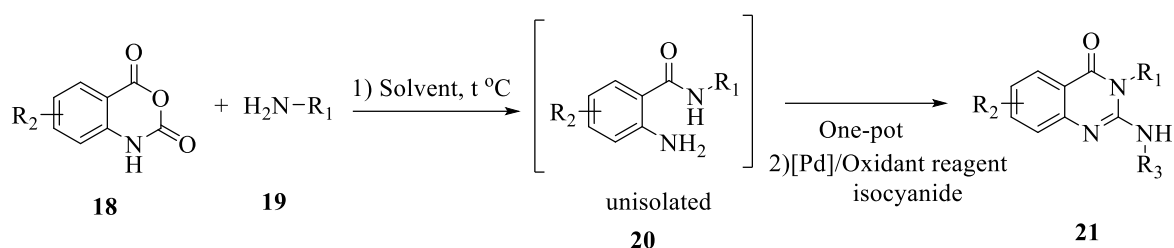
Sơ đồ 1.4. Tổng hợp các 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one 2 và quinazolin-4(3H)-one từ isatoic anhydride

Trong công bố của Mahdavi và cộng sự [38], một phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-substituted quinazolin-4(3H)-one đã được phát triển dựa trên phản ứng một nồi (one-pot) kết hợp oxy hóa hiệu khí. Phương pháp này sử dụng isatoic anhydride và (het)arylmethanamines làm các chất phản ứng đầu, phối hợp với CuBr làm xúc tác và K_2CO_3 làm base trong dung môi DMSO ở 120°C dưới điều kiện hiệu khí. Quá trình tổng hợp diễn ra theo các bước liên tiếp: (i) nhóm amino tấn công nucleophile lên isatoic anhydride, tạo thành N-substituted anthranilamide trung gian; (ii) trung gian này trải qua oxy hóa hiệu khí xúc tác bởi CuBr để hình thành imine trung gian; và (iii) tấn công nội phân tử vào liên kết imine, kết hợp với oxy hóa tiếp theo, dẫn đến đóng vòng và hình thành khung quinazolin-4(3H)-one hoàn chỉnh.



Sơ đồ 1.5. Tổng hợp các dẫn xuất 2-substituted quinazolin-4(3H)-one theo nghiên cứu của Mahdavi

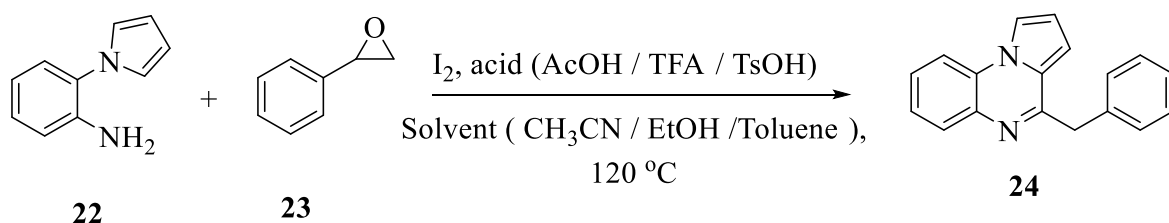
Trong công bố của Fei Ji và cộng sự [39], một phương pháp tổng hợp hiệu quả các dẫn xuất 2-amino-4(3H)-quinazolinone đã được phát triển dựa trên phản ứng một nồi (one-pot), kết hợp hợp lý giữa hai quá trình then chốt: mở vòng isatoic anhydride và chèn isocyanide xúc tác bởi palladium trong điều kiện oxy hóa. Cách tiếp cận này sử dụng trực tiếp isatoic anhydride, amine và isocyanide làm các nguyên liệu đầu dễ tiếp cận, qua đó đơn giản hóa đáng kể quy trình tổng hợp.



Sơ đồ 1.6. Phương pháp tiếp cận tổng hợp các dẫn xuất 2-amino-4(3H)-quinazolinone theo Fei Ji

2.3. Phương pháp oxy hóa vòng hóa

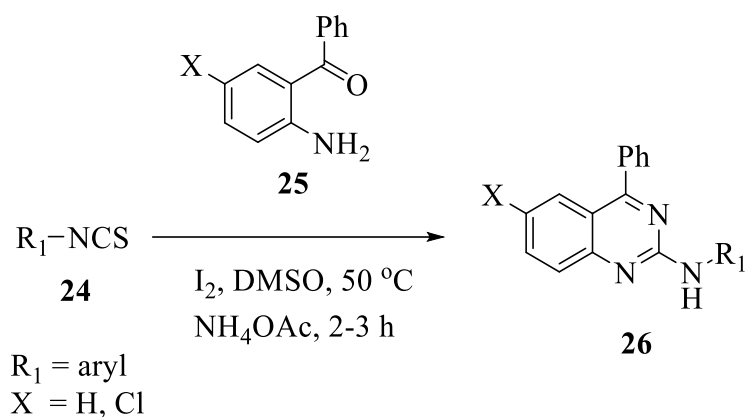
Trong công bố của Xueyan Lv và cộng sự [40], một phương pháp tổng hợp hiệu quả các dẫn xuất quinazoline-4-one đã được phát triển dựa trên phản ứng một nồi (one-pot), kết hợp giữa hai quá trình: tái sắp xếp Meinwald của epoxide tạo aldehyde trung gian và phản ứng vòng hóa–oxy hóa nội phân tử dưới hệ xúc tác I_2 /acid. Cách tiếp cận này sử dụng trực tiếp 1-(2-aminophenyl)-pyrrole và styrene oxide làm các nguyên liệu đầu để tiếp cận, qua đó hình thành trung gian imine, tiếp tục đóng vòng và aromat hóa để tạo khung quinazolin-4-one trong cùng một hệ phản ứng, góp phần đơn giản hóa quy trình tổng hợp và nâng cao hiệu quả chuyển hóa.



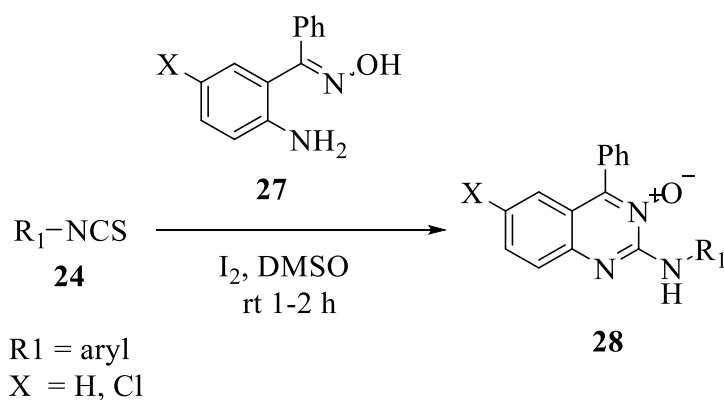
Sơ đồ 1.7. Tổng hợp quinazoline từ epoxide theo cơ chế vòng hóa – oxy hóa trong một nồi (one pot)

2.4. Phương pháp ngưng tụ

Trong công bố của Jatangi Nagesh và cộng sự [41], một phương pháp tổng hợp hiệu quả các dẫn xuất N,4-disubstituted quinazoline-2-amine và quinazoline-3-oxide đã được phát triển dựa trên chiến lược phản ứng một nồi (one-pot), sử dụng xúc tác iốt phân tử (I_2) trong điều kiện không kim loại. Phương pháp này kết hợp giữa các quá trình: ngưng tụ tạo trung gian thiourea, hình thành imine, tiếp theo là đóng vòng nội phân tử và oxy hóa (aromat hóa) để xây dựng khung quinazoline.

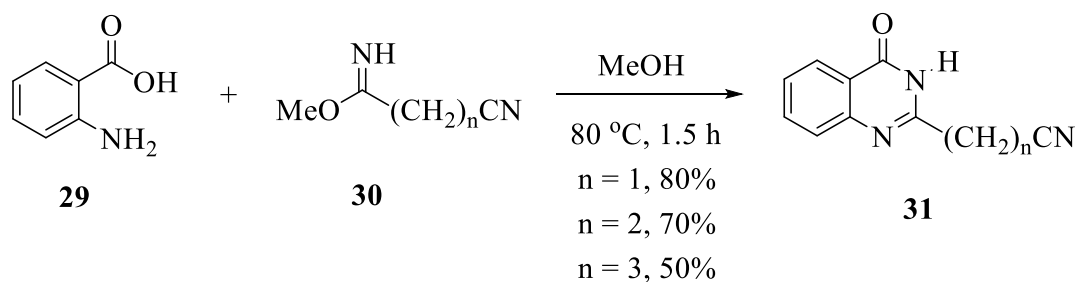


Sơ đồ 1.8. Tổng hợp N,4-disubstituted quinazoline-2-amine từ phenylisothiocyanate và aminobenzophenone



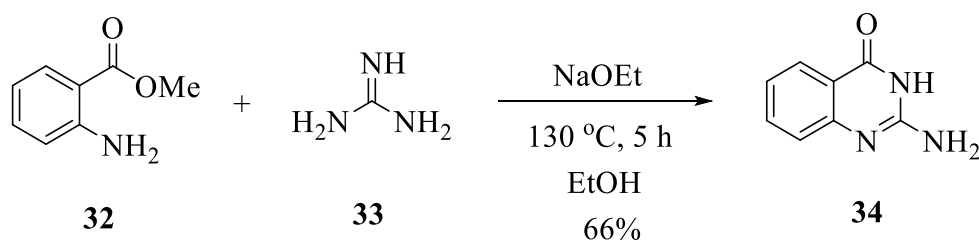
Sơ đồ 1.9. Tổng hợp phenyl-2-(phenylamino) quinazoline 3-oxide từ phenylisothiocyanate và (2-aminophenyl) (phenyl)methanone oxime

Trong công trình của Hennequin và cộng sự [42], một phương pháp tổng hợp các dẫn xuất quinazolinone đã được phát triển dựa trên phản ứng ngưng tụ giữa imidate và acid anthranilic (2-aminobenzoic acid).



Sơ đồ 1.10. Tổng hợp dẫn xuất quinazoline từ imidate và acid anthranilic

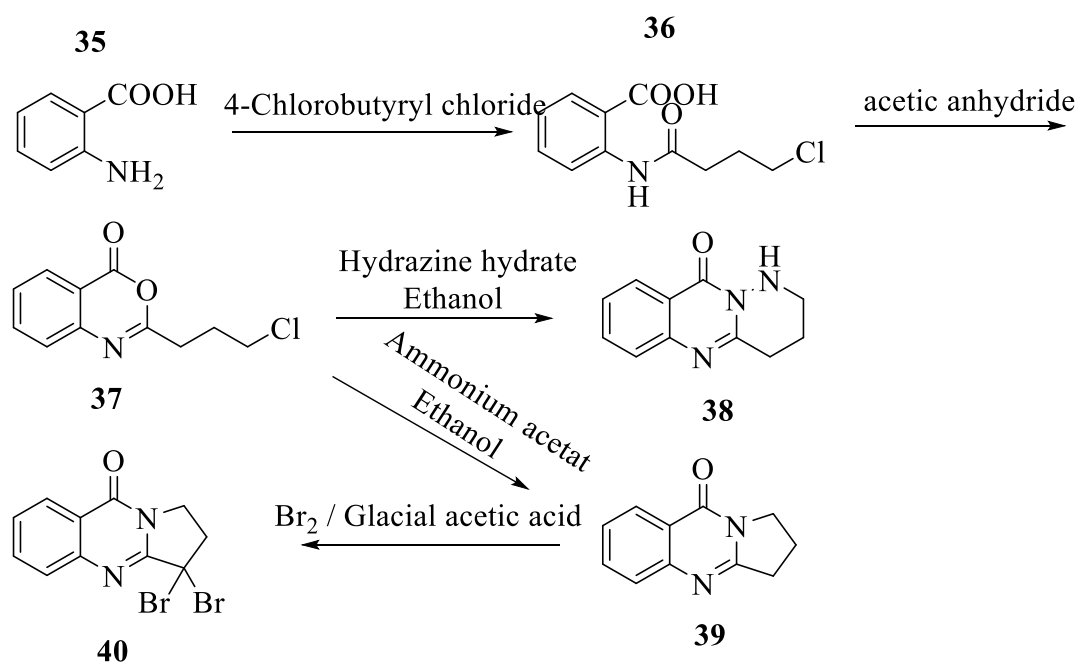
Trong nghiên cứu của Hess và cộng sự [43], các dẫn xuất amino-quinazolin-4(3H)-one được tổng hợp thông qua phản ứng ngưng tụ giữa ester anthranilate và guanidine. Cụ thể, methyl anthranilate được cho phản ứng với lượng dư guanidine trong môi trường ethanol, dưới sự xúc tác của natri ethoxide đóng vai trò base, qua đó thúc đẩy quá trình ngưng tụ và đóng vòng nội phân tử để hình thành khung quinazolinone.



Sơ đồ 1.11. Tổng hợp amino-quinazolin-4(3H)-one từ methyl anthranilate và guanidine

2.5. Tổng hợp từ anthranilic acid

Khodarahmi và cộng sự [44] đã xây dựng một quy trình tổng hợp các dẫn xuất quinazolinone ngưng tụ vòng dựa trên hướng tiếp cận từ anthranilic acid, đồng thời có những cải tiến đáng chú ý về mặt thiết kế phản ứng.

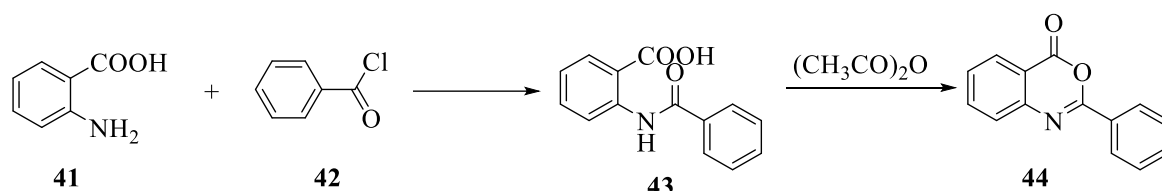


Sơ đồ 1.12. Tổng hợp các dẫn xuất quinazolinone ngưng tụ vòng từ anthranilic acid thông qua trung gian benzoxazinone

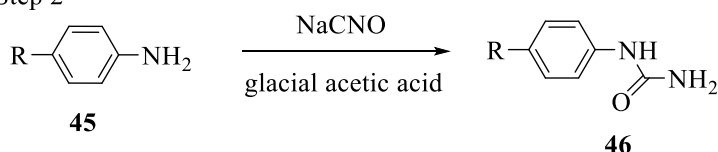
Cụ thể, anthranilic acid trước tiên được acyl hóa bằng chloroacyl chloride để tạo thành dẫn xuất N-acyl anthranilic acid. Trung gian này sau đó được xử lý với acetic anhydride, dẫn đến quá trình đóng vòng kèm khử nước, hình thành cấu trúc benzoxazinone đóng vai trò then chốt trong toàn bộ chuỗi phản ứng. Ở bước tiếp theo, sự tấn công nucleophile của các tác nhân như hydrazine hydrate, ammonium acetate hoặc các amine khác nhau gây mở vòng benzoxazinone, đồng thời kích hoạt quá trình tái đóng vòng để tạo thành khung quinazolinone.

Vijai Anand và cộng sự [45] đã đề xuất một quy trình tổng hợp các dẫn xuất quinazoline mang nhóm amide thế dựa trên hướng tiếp cận từ anthranilic acid, đồng thời tối ưu hóa theo hướng đơn giản và linh hoạt hơn về mặt cấu trúc.

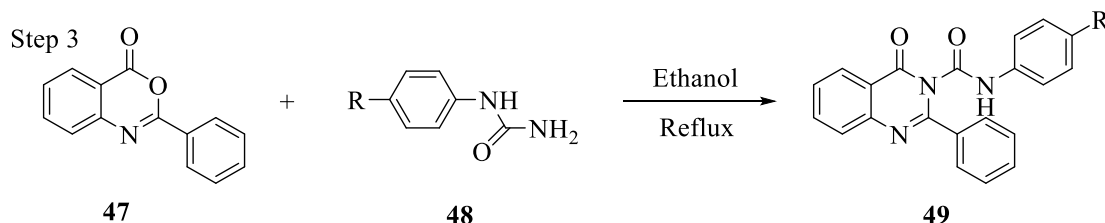
Step 1



Step 2



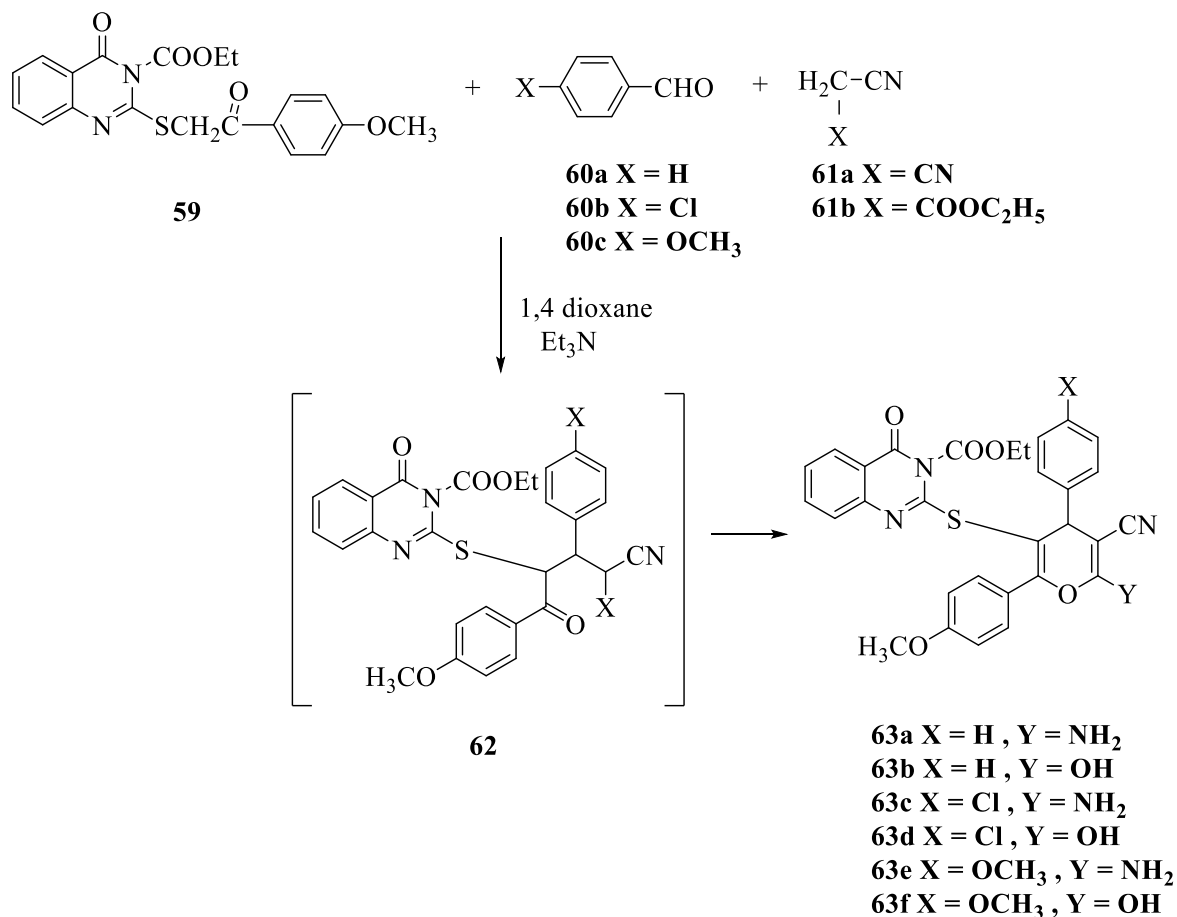
Step 3



Sơ đồ 1.13. Tổng hợp quinazoline thông qua phản ứng ngưng tụ benzoxazinone với phenyl urea

Trong đó, anthranilic acid trước hết được benzoyl hóa để tạo thành N-benzoyl anthranilic acid, sau đó chuyển hóa thành trung gian benzoxazinone thông qua phản ứng đóng vòng dưới tác dụng của acetic anhydride. Trung gian này đóng vai trò then chốt, tiếp tục phản ứng với các dẫn xuất phenyl urea trong môi trường ethanol dưới điều kiện đun hồi lưu, dẫn đến quá trình mở vòng kết hợp với tái đóng vòng để hình thành khung quinazoline.

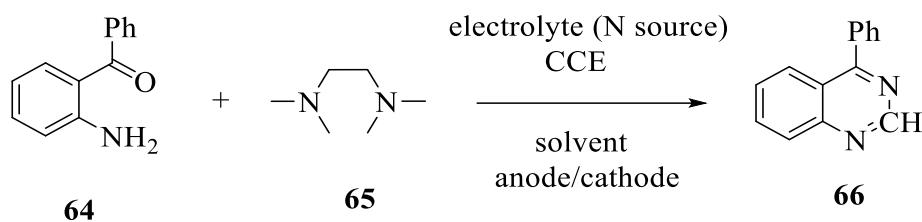
malononitrile hoặc ethyl cyanoacetate đã được thực hiện, dẫn đến sự hình thành các hệ dị vòng ngưng tụ như pyran và pyridine. Ngoài ra, các biến đổi tiếp theo thông qua phản ứng với isothiocyanate và các dẫn xuất α -halocarbonyl trong môi trường base còn cho phép xây dựng các khung thiazole và thiadiazine.



Sơ đồ 1.16 Tổng hợp dẫn xuất quinazolinone đa chức từ aldehyde thơm và hợp chất methylene hoạt hóa

2.6. Tổng hợp bằng phương pháp điện hóa

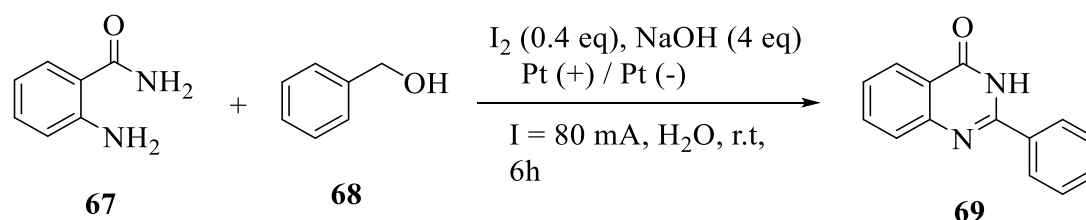
Trong công bố của Zhenghong Zhou và cộng sự [47], một phương pháp tổng hợp hiệu quả các dẫn xuất quinazoline và quinazolinone đã được phát triển dựa trên điện hóa thông qua oxy hóa anod trực tiếp kết hợp phản ứng amin hóa tại liên kết C(sp³)-H và cắt liên kết C-N của amine bậc ba trong môi trường nước.



Sơ đồ 1.17 Tổng hợp quinazoline bằng phương pháp điện hóa thông qua oxy hóa anod và phản ứng amin hóa – vòng hóa nội phân tử theo nghiên cứu của Zhenghong Zhou

Phương pháp này được xếp vào nhóm tổng hợp điện hóa kết hợp liên kết C–H, trong đó amine bậc ba đóng vai trò như nguồn cung cấp đơn vị carbon. Cụ thể, dưới tác dụng của dòng điện, amine bị oxy hóa tại anot tạo thành trung gian iminium có hoạt tính cao; trung gian này sau đó trải qua quá trình thủy phân để tạo các tiểu phân phản ứng thích hợp. Các tiểu phân này tiếp tục tham gia phản ứng ngưng tụ với o-carbonyl aniline hoặc 2-aminobenzamide, dẫn đến sự hình thành liên kết C–N then chốt. Tiếp theo, hệ trung gian trải qua quá trình đóng vòng nội phân tử kết hợp với các bước oxy hóa kế tiếp, qua đó hình thành khung quinazoline hoặc quinazolinone đặc trưng.

Theo nghiên cứu của Huiqing Hou và cộng sự [48], một phương pháp tổng hợp hiệu quả các dẫn xuất quinazolinone đã được phát triển dựa trên phản ứng giữa alcohol và o-aminobenzamide dưới điều kiện điện hóa trong môi trường nước, với sự xúc tác của iốt (I_2). Phương pháp này được xếp vào nhóm oxy hóa điện hóa kết hợp phản ứng dây chuyền, trong đó dòng điện và I_2 phối hợp đóng vai trò như hệ xúc tác oxy hóa “xanh”, thay thế cho các chất oxy hóa hóa học truyền thống.



Sơ đồ 1.18 Phản ứng tổng hợp 2-arylquinazolin-4(3H)-one từ anthranilamide và phenol dưới điều kiện điện hóa xúc tác I_2

Cụ thể, quá trình phản ứng được khởi đầu bằng sự oxy hóa anod của ancol, tạo thành aldehyde tại chỗ thông qua sự tham gia của I_2 được sinh ra và tái sinh trong chu trình điện hóa. Aldehyde này sau đó ngưng tụ với o-aminobenzamide để hình thành trung gian imine hoạt hóa. Tiếp theo, trung gian này trải qua quá trình đóng vòng nội phân tử kết hợp khử hydro, dẫn đến sự hình thành khung quinazolinone đặc trưng.

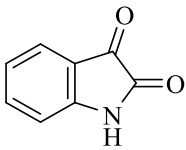
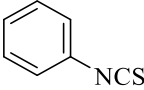
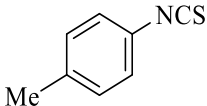
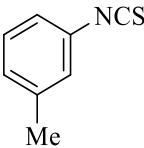
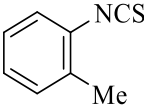
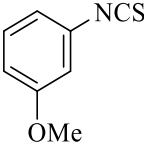
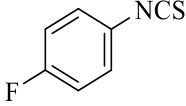
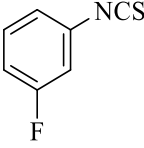
Đáng chú ý, toàn bộ quá trình diễn ra trong môi trường nước và không yêu cầu sử dụng xúc tác kim loại chuyển tiếp hay chất oxy hóa mạnh, qua đó thể hiện rõ ưu thế về tính bền vững và thân thiện môi trường. Ngoài ra, phương pháp cho thấy phạm vi cơ chất rộng, dung nạp tốt nhiều nhóm thế khác nhau trên cả alcohol và o-aminobenzamide, với hiệu suất cao. Với những ưu điểm trên, phương pháp này được xem là một hướng tiếp cận hiệu quả và hiện đại trong tổng hợp các dị vòng chứa nitơ, đặc biệt là các dẫn xuất quinazolinone theo định hướng hóa học xanh.

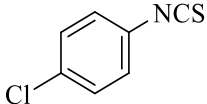
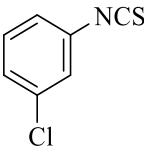
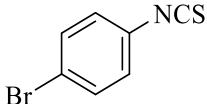
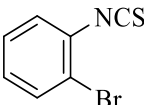
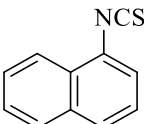
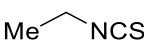
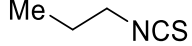
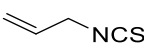
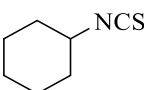
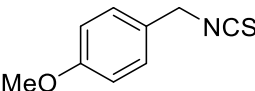
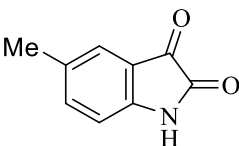
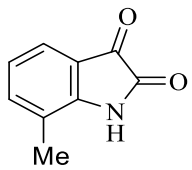
CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM

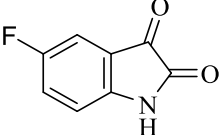
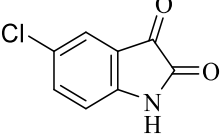
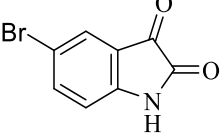
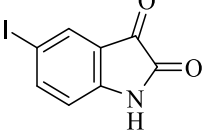

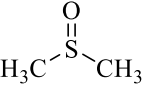
2.1. HÓA CHẤT VÀ THIẾT BỊ

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		Isatin	Merck
2		Phenyl isothiocyanate	Merck
3		1-isothiocyanato-4-methylbenzene	Merck
4		1-isothiocyanato-3-methylbenzene	Merck
5		1-isothiocyanato-2-methylbenzene	Merck
6		1-isothiocyanato-3-methoxybenzene	Merck
7		1-fluoro-4-isothiocyanatobenzene	Merck
8		1-fluoro-3-isothiocyanatobenzene	Merck

9		1-chloro-4-isothiocyanatobenzene	Merck
10		1-chloro-3-isothiocyanatobenzene	Merck
11		1-bromo-4-isothiocyanatobenzene	Merck
12		1-bromo-2-isothiocyanatobenzene	Merck
13		1-isothiocyanatonaphthalene	Merck
14		isothiocyanatoethane	Merck
15		1-isothiocyanatopropane	Merck
16		3-isothiocyanatoprop-1-ene	Merck
17		isothiocyanatocyclohexane	Merck
18		1-(isothiocyanatomethyl)-4-methoxybenzene	Merck
19		5-methylindoline-2,3-dione	Merck
20		7-methylindoline-2,3-dione	Merck

21		5-fluoroindoline-2,3-dione	Merck
22		5-chloroindoline-2,3-dione	Merck
23		5-bromoindoline-2,3-dione	Merck
24		5-iodoindoline-2,3-dione	Merck
25		1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane (DABCO)	Merck
26		Dimethyl Sulfoxide (DMSO)	Merck

Các tác nhân, dung môi cho phản ứng 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: $\text{Na}_2\text{S} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 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 được cất lại trước khi dùng.

Bản mỏng: TLC silica gel 60 F₂₅₄, Merck.

2.1.2. Thiết bị

- Máy cô chân không: IKA RV 10 Digital và IKA RV 10 Basic.
- Máy khuấy từ IKA RH Basic 2.

- Đèn UV 366 nm, 254 nm.
- Cân điện tử 10^{-3} Ohaus Explorer Pro EP613C (610 g/1 mg).
- Tủ hút khí độc Việt Nam.
- Và các dụng cụ thủy tinh khác.

2.2. Phương pháp xác định độ sạch và nghiên cứu cấu trúc sản phẩm

2.2.1. Sắc ký bản mỏng

Sắc ký bản mỏng được sử dụng để kiểm soát phản ứng và dung để định tính các sản phẩm của phản ứng. Các hệ dung môi được sử dụng cho sắc ký bản mỏng (n-hexane: ethyl acetate; heptane: ethyl acetate; dichloromethane: methanol).

2.2.2. Sắc ký cột

Sắc ký cột là phương pháp để tách sản phẩm từ hỗn hợp phản ứng: sử dụng cột (20 x 50 mm) và silica gel thường cỡ hạt: 40-230 mesh để tách sản phẩm. Hệ dung môi chạy cột sử dụng n-hexane: ethyl acetate, heptane: ethyl acetate và dichloromethane: methanol.

2.2.3. Phương pháp xác định cấu trúc

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, được đo trên máy BRUKER ADVANCE – 500MHz của Đức tại Phòng phân tích cấu trúc, Viện Hoá học - Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Các điều kiện đo: tần số 500 MHz và 125 MHz, dung môi CDCl_3 , CD_3OD và DMSO-d_6 , chất chuẩn nội TMS.

2.3. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất quinazoline

Hỗn hợp isatin 70 (1 eq, 1 mmol) và phenyl isothiocyanate 71 (1.2 eq) làm mô hình phản ứng ban đầu. Phản ứng được tiến hành với sự có mặt của lưu huỳnh nguyên tố (S_8) (2 eq, 2 mmol, 64 mg) và DABCO (20 mol%) đóng vai trò xúc tác bazơ, sử dụng DMSO (3 eq) làm dung môi ở $60\text{ }^\circ\text{C}$ trong 16 giờ.

Kết thúc phản ứng, các dẫn xuất có khung quinazoline được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel với hệ dung môi: hexan : ethyl acetate (EtOAc) = 97:3

2.4. Đánh giá hoạt tính sinh học

Hoạt tính sinh học của các dẫn xuất quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione tổng hợp được trong nghiên cứu được đánh giá thông qua khả năng gây độc tế bào in vitro

bằng phương pháp MTT – một phương pháp phổ biến nhằm xác định mức độ sống sót của tế bào dựa trên hoạt động chuyển hóa của ty thể.

2.4.1. Nguyên lý đánh giá

Phương pháp MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium) được xây dựng dựa trên hoạt tính của hệ enzym khử hydro trong ty thể của tế bào sống. Các enzym này có khả năng khử MTT – một hợp chất có màu vàng – thành sản phẩm formazan không tan có màu tím. Lượng formazan được hình thành phản ánh trực tiếp số lượng tế bào còn sống trong mẫu thử.

Sau khi kết thúc quá trình phản ứng, tinh thể formazan được hòa tan bằng DMSO và mật độ quang (OD) của dung dịch được đo tại bước sóng 540 nm. Giá trị OD thu được được sử dụng để đánh giá mức độ tăng trưởng hoặc ức chế của tế bào dưới tác động của các chất khảo sát. Từ đó, giá trị IC₅₀ – nồng độ cần thiết để ức chế 50% sự phát triển của tế bào – được xác định và sử dụng như một chỉ số định lượng cho hoạt tính gây độc tế bào.

2.4.2. Đối tượng và điều kiện thí nghiệm

Các dòng tế bào ung thư người được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm ung thư biểu mô biểu mô KB (CCL -17TM), ung thư gan Hep G2 (HB - 8065TM), ung thư phổi LU-1 (HTB - 57TM), ung thư vú MCF-7 (HTB - 22TM) và ung thư da SK-Mel 2 (HTB - 68TM) đều có nguồn gốc từ ngân hàng tế bào ATCC. Tế bào được nuôi cấy trong môi trường DMEM hoặc MEME có bổ sung 7–10% huyết thanh bào thai (FBS), dưới các điều kiện tiêu chuẩn gồm nhiệt độ 37 °C, 5% CO₂ và độ ẩm khoảng 98%. Các tế bào được sử dụng cho thí nghiệm ở pha sinh trưởng lũy thừa nhằm đảm bảo tính ổn định và độ tin cậy của kết quả.

Các hợp chất khảo sát được hòa tan ban đầu trong DMSO để tạo dung dịch gốc với nồng độ 20 mg/mL, sau đó được pha loãng thành các dãy nồng độ khác nhau (128; 32; 8; 2 và 0,5 µg/mL) phục vụ cho đánh giá hoạt tính. Ellipticine được sử dụng làm chất đối chứng dương trong các phép thử.

2.4.3. Quy trình tiến hành

Tế bào được trypsin hóa, đếm mật độ và phân bố vào đĩa 96 giếng (khoảng 1–3 × 10⁴ tế bào/mL). Sau đó, các dung dịch chất thử được thêm vào từng giếng và ủ trong 72 giờ. Tiếp theo, dung dịch MTT được bổ sung và ủ thêm 4 giờ để hình thành tinh thể formazan. Sau khi loại bỏ môi trường, tinh thể được hòa tan bằng DMSO và đo OD tại 540 nm bằng máy quang phổ.

2.4.4. Xử lý và đánh giá kết quả

Phần trăm ức chế sự phát triển tế bào được tính theo công thức:

$$\% \text{ Ức chế tế bào} = (\text{OD}_{\text{chứng (+)}} - \text{OD}_{\text{mẫu thử}}) / (\text{OD}_{\text{chứng (+)}} - \text{OD}_{\text{chứng (-)}}) \times 100\%$$

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

(Trong đó, $\text{High}_{\text{Conc}}/\text{Low}_{\text{Conc}}$: chất thử ở nồng độ cao/chất thử thấp ở nồng độ thấp; $\text{High}_{\text{Inh}\%}/\text{Low}_{\text{Inh}\%}$: % ức chế ở nồng độ cao/% ức chế ở nồng độ thấp).

Giá trị IC_{50} được xác định từ đường cong tương quan giữa nồng độ và % ức chế bằng phần mềm xử lý dữ liệu.

Một hợp chất được xem là có hoạt tính gây độc tế bào đáng kể khi:

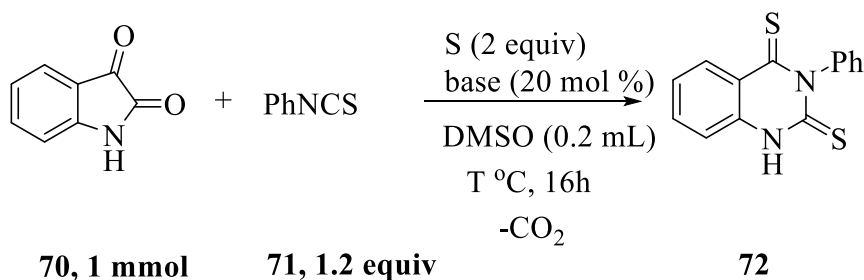
- Giá trị $\text{IC}_{50} \leq 20 \mu\text{g/ml}$ (với dịch chiết thô)
- $\text{IC}_{50} \leq 4 \mu\text{g/ml}$ (với chất sạch) được đánh giá là có hoạt tính gây độc tế bào.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp quinazolin-2,4-dithione.

Các phương pháp tổng hợp dẫn xuất quinazolin-2,4-dithione trước đây còn hạn chế do yêu cầu nhiều bước phản ứng hoặc sử dụng các tác nhân phức tạp, độc hại với con người và môi trường. Do đó, việc phát triển một phương pháp tổng hợp trực tiếp, hiệu quả từ các nguyên liệu đơn giản, sẵn có như isatin và isothiocyanate là cần thiết.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn isatin 70 (1 eq, 1 mmol) và phenyl isothiocyanate 71 (1.2 eq) làm mô hình phản ứng ban đầu. Phản ứng được tiến hành với sự có mặt của lưu huỳnh nguyên tố (S₈) (2 eq, 2 mmol, 64 mg) và DABCO (20 mol%) đóng vai trò xúc tác bazơ, sử dụng DMSO (3 eq) làm dung môi ở 60 °C trong 16 giờ. Kết quả ban đầu cho thấy sản phẩm quinazolin-2,4-dithione **72** được tạo thành với hiệu suất 65%.



Sơ đồ 3.1. Tổng hợp quinazolin-2,4-dithione từ isatin và phenyl isothiocyanate

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của dung môi đến hiệu suất phản ứng

Mục ^a	Base (x mol %)	Dung môi phản ứng	Nhiệt độ phản ứng	Hiệu suất phản ứng ^b
1	DABCO (20)	DMSO	60	65
2	DABCO (20)	<i>NMP</i> ^{one} ^d	60	63
3	DABCO (20)	Dioxane	60	14
4	DABCO (20)	PhCN	60	10
5	DABCO (20)	Pyridine	60	32
6	DABCO (20)	PhCH ₃	60	12
7	DABCO (20)	DMSO	80	73

8	DABCO (20)	DMSO	100	71
9	-	DMSO	80	0
10	NEt_3	DMSO	80	65
11	$N(n - Pr)_3$	DMSO	80	64
12	DIPEA	DMSO	80	70
13	NMP	DMSO	80	71
14	$Na_2S.3H_2O$	DMSO	80	55
15	DABCO (10)	DMSO	80	56
16	DABCO (50)	DMSO	80	72

3.1.1. Khảo sát dung môi và chất phụ gia

Tiếp theo, chúng tôi tiến hành khảo sát ảnh hưởng của dung môi đến hiệu suất phản ứng. Kết quả cho thấy N-methylpyrrolidin-2-one (NMP) là dung môi phù hợp, ngược lại, các dung môi như dioxane, benzonitrile, pyridine và toluene cho hiệu suất thấp, chứng tỏ khả năng hoạt hóa phản ứng kém.

Bảng 2.2. Khảo sát các chất phụ gia

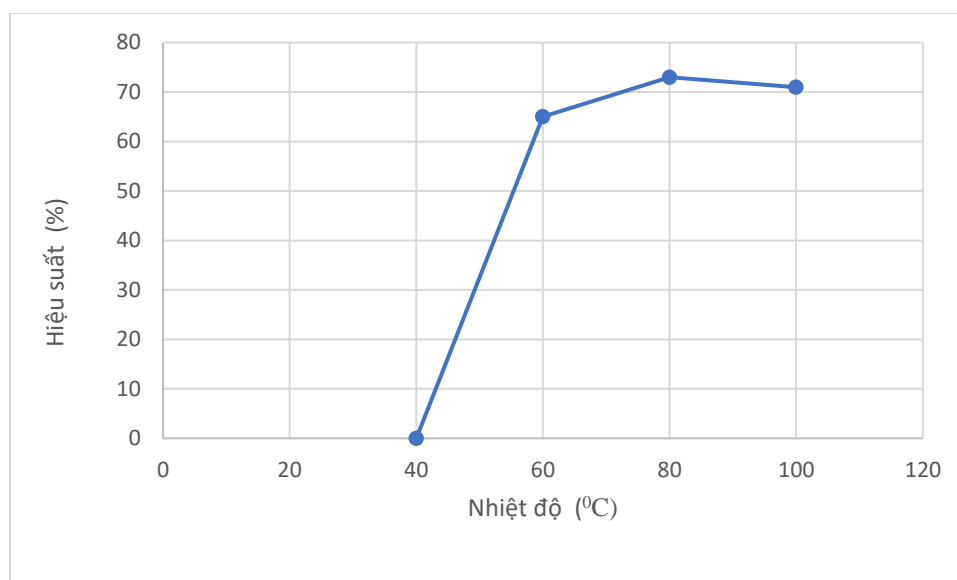
STT	Sự thay đổi so với điều kiện chuẩn	Hiệu suất (%)
1	Dioxane thay thế N-methylpyrrolidin-2-one	14
2	$PhCH_3$ thay thế N-methylpyrrolidin-2-one	12
3	$PhCN$ thay thế N-methylpyrrolidin-2-one	10
4	DMSO thay thế N-methylpyrrolidin-2-one	65

3.1.2. Khảo sát nhiệt độ phản ứng

Khi tăng nhiệt độ phản ứng từ 40 °C lên 100 °C, hiệu suất phản ứng tăng đáng kể từ 65% lên 73%. Tuy nhiên, khi tiếp tục tăng nhiệt độ lên cao hơn, hiệu suất không được cải thiện thêm đáng kể. Điều này cho thấy nhiệt độ 80 °C là tối ưu cho phản ứng.

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất phản ứng của quá trình tổng hợp Quinazoline-2,4(1H,3H)-dithiones với sự có mặt của N-methylpyrrolidin-2-one

Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất %
40	0
60	65
80	73
100	71



Hình 3.1. Khảo sát nhiệt độ phản ứng tổng hợp Quinazoline-2,4(1H,3H)-dithiones

3.1.3. Khảo sát vai trò của bazơ

Thí nghiệm đối chứng cho thấy khi không có bazơ, phản ứng không xảy ra và các chất ban đầu được thu hồi nguyên vẹn. Điều này chứng minh vai trò thiết yếu của bazơ trong việc hoạt hóa lưu huỳnh và khởi đầu phản ứng.

Chúng tôi tiến hành khảo sát một loạt bazơ khác nhau như $N(n\text{-Pr})_3$, DIPEA, N-methylpiperidine và $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Mặc dù tất cả các bazơ này đều thu được sản phẩm, DABCO cho hiệu suất cao nhất (73%). Ngoài ra, khi giảm lượng DABCO

xuống 10 mol%, hiệu suất phản ứng giảm đáng kể. Trong khi đó, tăng lượng xúc tác lên 50 mol% không làm cải thiện hiệu suất của phản ứng.

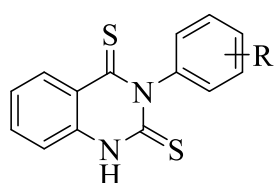
3.1.4. Khảo sát aryl isothiocyanate

Sau khi thiết lập được các điều kiện phản ứng tối ưu, chúng tôi tiến hành đánh giá tính tổng quát của phương pháp thông qua việc khảo sát các cơ chất isothiocyanate và isatin mang những nhóm thế khác nhau, ở quy mô 1,0 mmol (tính theo isatin). Kết quả cho thấy phản ứng có khả năng áp dụng trên nhiều loại cơ chất với hiệu quả tương đối ổn định.

Cụ thể, các dẫn xuất isothiocyanate mang nhóm tolyl ở các vị trí para-, meta- và ortho- đều tham gia phản ứng thuận lợi, tạo ra các sản phẩm tương ứng (72b–72d) với hiệu suất lần lượt đạt 61%, 73% và 72%. Sự có mặt của các nhóm đẩy electron, điển hình như methoxy, hầu như không làm suy giảm hiệu quả phản ứng; các dẫn xuất m- và p-methoxyphenyl isothiocyanate vẫn tạo thành sản phẩm 72e và 72f với hiệu suất tương ứng 62% và 70%.

Tương tự, các cơ chất chứa nhóm thế halogen như F, Cl và Br cũng thể hiện độ tương thích tốt, tạo ra các sản phẩm (72g–72m) với hiệu suất dao động trong khoảng 51–72%. Kết quả này cho thấy phương pháp có khả năng dung nạp tương đối rộng đối với các nhóm chức khác nhau. Ngoài ra, 1-naphthyl isothiocyanate cũng tham gia phản ứng hiệu quả, cho sản phẩm 79n với hiệu suất đạt 62%, góp phần củng cố tính linh hoạt của quy trình tổng hợp.

aromatic isothiocyanates :



R = EDG :

72b, R = 4-Me, 61%

72c, R = 3-Me, 73%

72d, R = 2-Me, 72%

72e, R = 3-MeO, 62%

72f, R = 4-MeO, 70%

R = halogen :

72g, R = 4-F, 65%

72h, R = 3-F, 72%

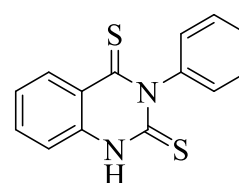
72i, R = 2-F, 63%

72j, R = 4-Cl, 72%

72k, R = 3-Cl, 58%

72l, R = 4-Br, 51%

72m, R = 2-Br, 53%



72n, 62%

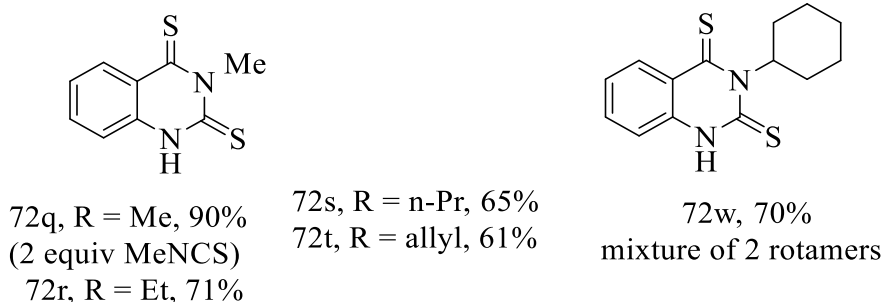
R = EWG

72o, R = 4-NC, 35%

72p, R = 2-F₃C, 34%

Hình 3.2. Khảo sát ảnh hưởng của nhóm thế trên isothiocyanate thơm đến hiệu suất phản ứng

aliphatic isothiocyanates :



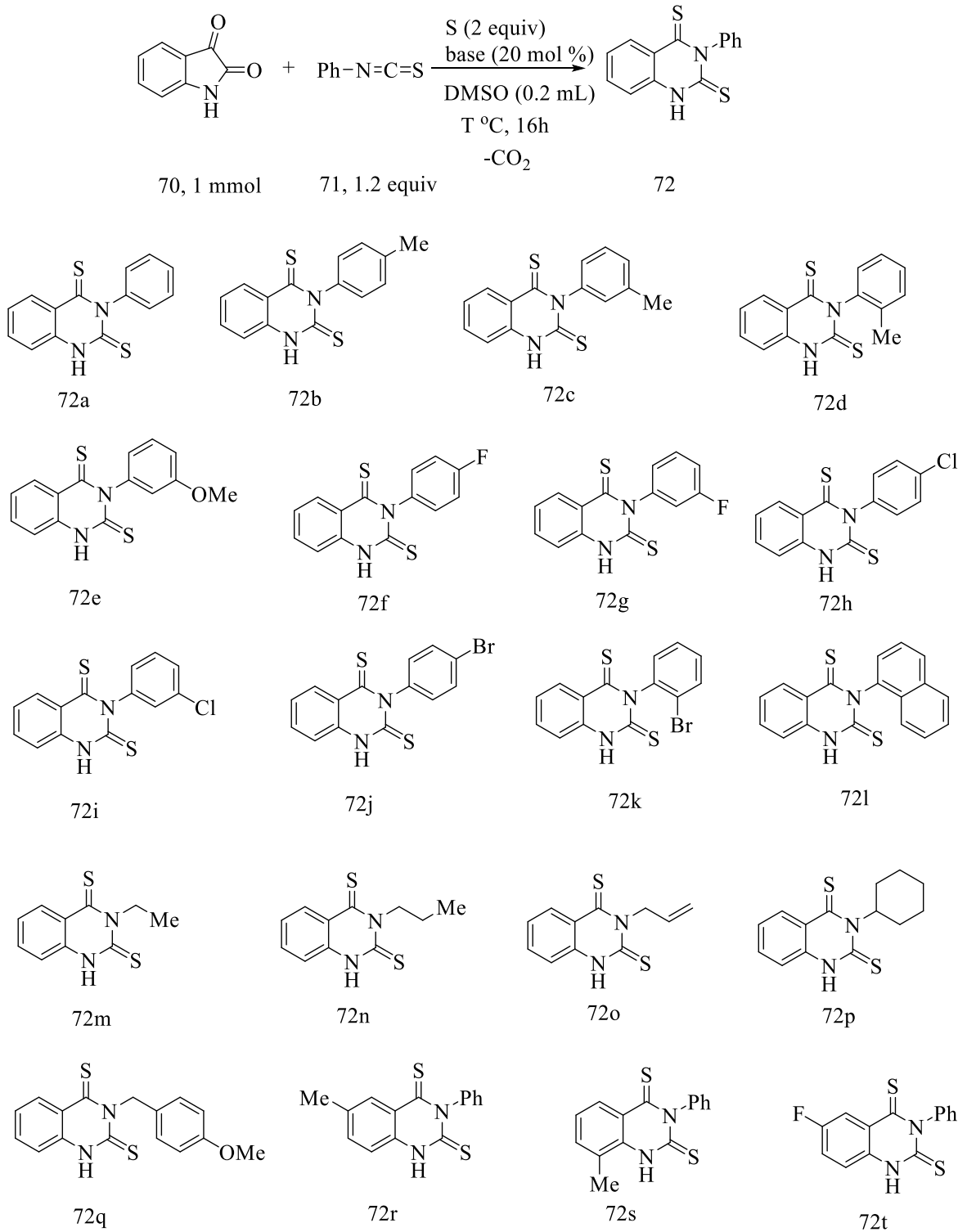
Hình 3.3. Khảo sát ảnh hưởng của nhóm thế trên isothiocyanate thơm đến hiệu suất phản ứng

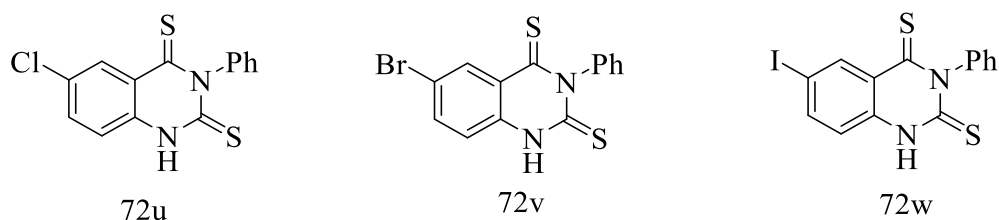
Ngược lại, khi sử dụng các aryl isothiocyanate mang nhóm rút điện tử mạnh như p-cyano hoặc o-trifluoromethyl, hiệu suất phản ứng giảm đáng kể, chỉ thu được các sản phẩm 72o và 72p với hiệu suất 34–35%. Nguyên nhân có thể là do các isothiocyanate này dễ chuyển hóa thành N,N'-diarylthiourea, làm giảm lượng tác chất tham gia vào quá trình tạo sản phẩm chính.

3.1.5. Đề xuất cơ chế phản ứng

Dựa trên các kết quả thực nghiệm và tài liệu tham khảo, cơ chế phản ứng được đề xuất như sau: ban đầu, lưu huỳnh bị bazơ hoạt hóa tạo thành zwitterion A, sau đó cộng vào isothiocyanate để hình thành chất cộng polysulfide–isothiocyanate B, tồn tại cân bằng với dạng đồng phân B'. Tiếp theo, B' phản ứng với isatin tạo trung gian C, chất này trải qua quá trình tái sắp xếp kiểu Baeyer–Villiger thông qua trung gian epoxide D để tạo thành 4-thioisatoic anhydride E. Dưới sự xúc tác của DABCO, E bị decarboxyl hóa tạo zwitterion F, sau đó loại bỏ DABCO để hình thành trung gian hoạt hóa cao aza-o-quinone methide G. Cuối cùng, trung gian G tham gia phản ứng vòng hóa với isothiocyanate, tạo ra sản phẩm quinazolin-2,4-dithione.

3.2. Tổng hợp các dẫn xuất quinazolin-2,4-dithione bằng điều kiện tối ưu trên





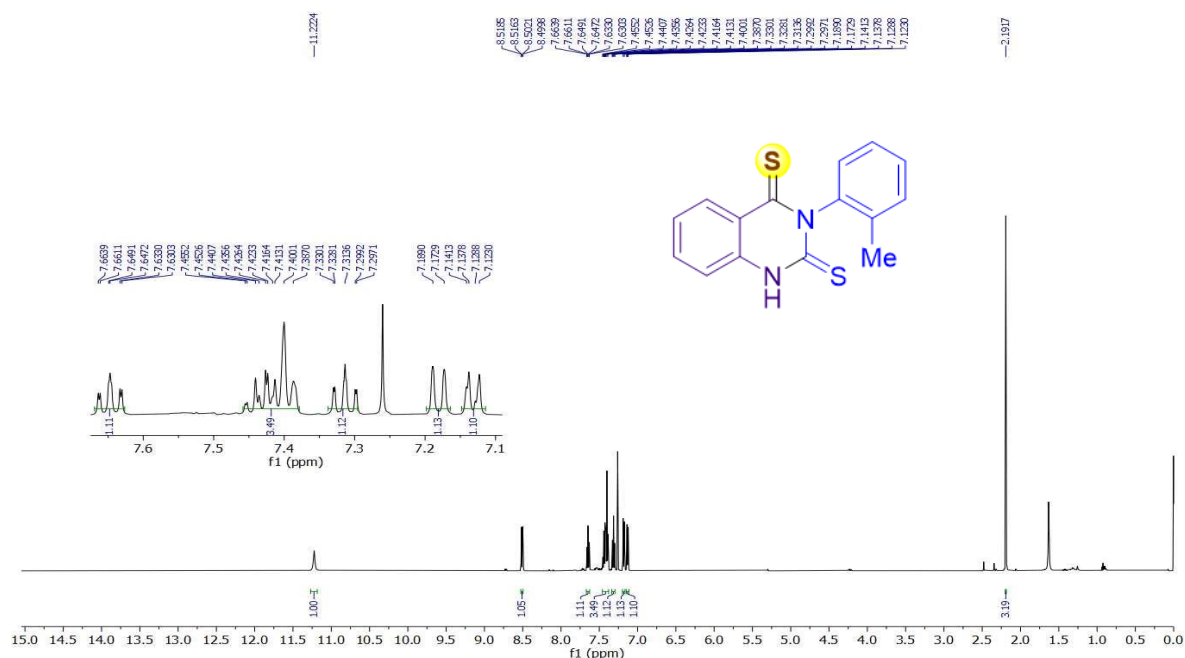
Hình 3.4. Các dẫn xuất quinazoline từ **72a** đến **72w**

Các dẫn xuất quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72a–72w) đã được tổng hợp thành công thông qua phản ứng đa thành phần xúc tác base, với sự tham gia của isatin, isothiocyanate và nguyên tố lưu huỳnh. Phản ứng diễn ra trong điều kiện tương đối êm dịu, cho hiệu suất từ trung bình đến tốt (34–73%), cho thấy tính hiệu quả của phương pháp chuyển hóa trực tiếp từ khung isatin sang hệ dị vòng chứa lưu huỳnh. Khảo sát phạm vi cơ chất cho thấy phản ứng có khả năng dung nạp tốt đối với nhiều isothiocyanate mang các nhóm thế khác nhau trên vòng thơm. Các nhóm đẩy điện tử như methyl ($-\text{CH}_3$) hoặc methoxyl ($-\text{OCH}_3$) hầu như không ảnh hưởng nhiều đến hiệu suất, với các sản phẩm thu được trong khoảng 61–73%. Đối với các nhóm thế halogen, phản ứng vẫn diễn ra thuận lợi, tạo sản phẩm (72f–72k) với hiệu suất khá (58–72%), cho thấy hệ phản ứng ít bị chi phối bởi hiệu ứng điện tử ở mức độ trung bình. Tuy nhiên, khi có mặt các nhóm hút điện tử mạnh như cyano hoặc trifluoromethyl, hiệu suất giảm rõ rệt (34–35%), có thể do sự cạnh tranh hình thành các sản phẩm phụ, đặc biệt là dẫn xuất thiourea.

Bên cạnh đó, các isothiocyanate mang nhóm alkyl, bao gồm cả mạch thẳng và mạch vòng, cũng tham gia phản ứng hiệu quả, tạo ra các dẫn xuất N-alkyl tương ứng với hiệu suất tốt. Tuy nhiên, các cơ chất có cản trở lập thể lớn như tert-butyl không cho sản phẩm mong muốn, phản ánh ảnh hưởng bất lợi của yếu tố không gian đến quá trình phản ứng. Đồng thời, các dẫn xuất isatin có nhóm thế như methyl, halogen cũng tương thích tốt với điều kiện phản ứng, góp phần mở rộng đáng kể phạm vi cấu trúc của các hợp chất thu được.

Để khẳng định quá trình phản ứng đã tổng hợp thành công hợp chất quinazoline chúng tôi lựa chọn hợp chất **72d** làm đại diện để chứng minh cấu trúc của các hợp chất này bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR: ^1H , ^{13}C như sau:

- **3-(o-Tolyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72d)**

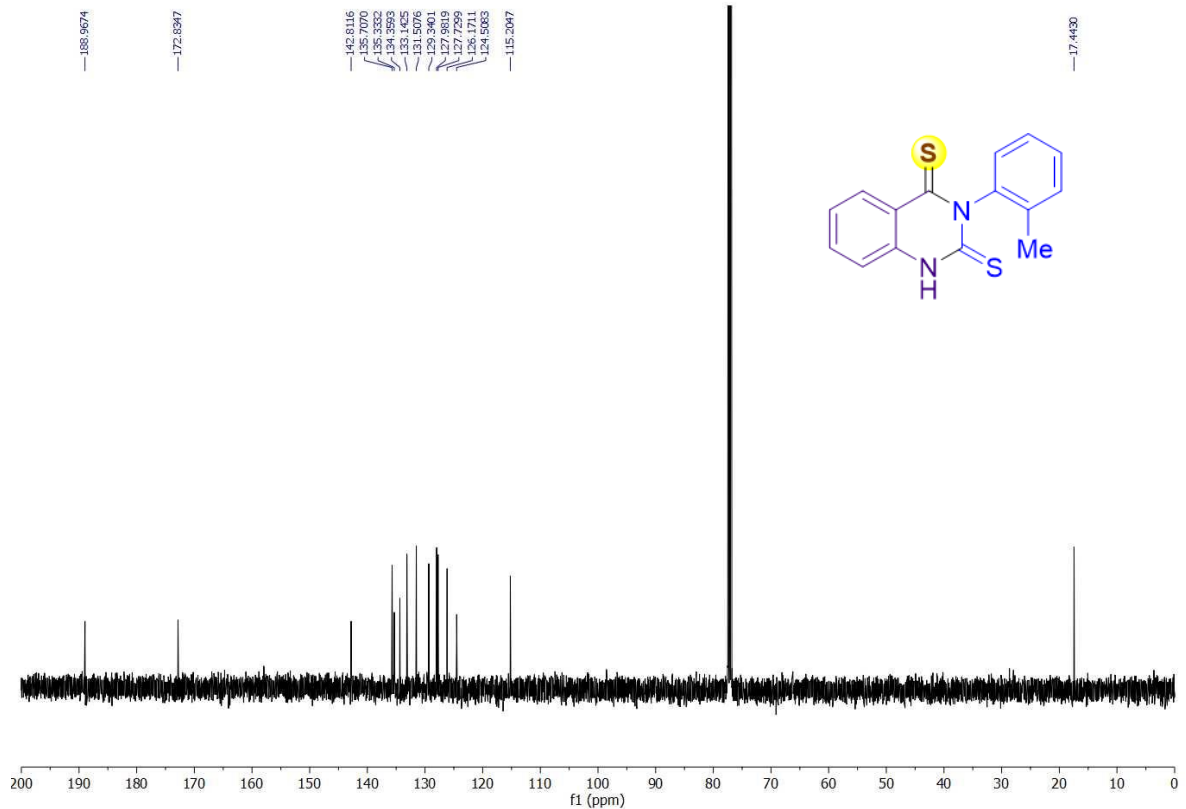


Hình 3.5. Phổ ^1H của hợp chất **72d**

Phổ ^1H -NMR của hợp chất **72d** thể hiện rõ các tín hiệu đặc trưng của một hệ liên hợp gồm vòng phenyl gắn với nhóm $-\text{NH}$ và một vòng thơm dị vòng chứa nitơ và lưu huỳnh. Phổ ^1H NMR của hợp chất ghi nhận tín hiệu singlet tại δ 11,22 ppm cho 1 proton, được gán cho proton nhóm amino ngoại vòng ($-\text{NH}-$) liên hợp với hệ dị vòng chứa nhóm thiocarbonyl ($\text{C}=\text{S}$). Độ dịch chuyển hóa học lớn của tín hiệu này cho thấy proton NH chịu ảnh hưởng mạnh của hiệu ứng hút electron từ hệ liên hợp và có thể tham gia liên kết hydro nội phân tử.

Trong vùng thơm, tín hiệu tại δ 8,51 ppm (dd, $J = 8,2; 1,1$ Hz, 1H) được quy cho proton nằm gần nguyên tử nitơ của khung quinazoline, do chịu ảnh hưởng khử che chắn mạnh nên xuất hiện ở vùng trường thấp. Các tín hiệu cộng hưởng trong khoảng δ 7,67–7,11 ppm tương ứng với bảy proton thơm còn lại của hai vòng benzen. Cụ thể, các tín hiệu đa đỉnh tại δ 7,67–7,61 ppm (1H), 7,46–7,38 ppm (3H), 7,34–7,29 ppm (1H) và 7,15–7,11 ppm (1H) được gán cho các proton của hai nhân thơm liên hợp, trong khi tín hiệu doublet tại δ 7,18 ppm ($J = 8,0$ Hz, 1H) đặc trưng cho proton tham gia hệ ghép ortho trên vòng benzen. Tổng số proton thơm quan sát được là tám proton, hoàn toàn phù hợp với cấu trúc phân

tử. Ngoài ra, phổ xuất hiện tín hiệu singlet tại δ 2,19 ppm với cường độ tương ứng ba proton, được gán cho nhóm methyl gắn trực tiếp trên vòng thơm. Sự xuất hiện của tín hiệu này ở vùng trường cao là đặc trưng của nhóm Ar-CH₃.



Hình 3.6. Phổ ¹³C của hợp chất **72d**

Phổ ¹³C-NMR của hợp chất **72d** ghi nhận 15 tín hiệu carbon, phù hợp với cấu trúc gồm một khung quinazoline-4-thione liên hợp với nhóm aminomethylene và một vòng phenyl mang nhóm methyl thế.

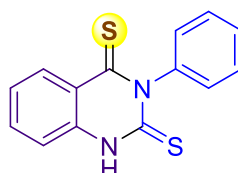
Tín hiệu xuất hiện tại δ 189.0 ppm được gán cho carbon thiocarbonyl (C=S), đặc trưng cho carbon có độ khử che chắn cao trong hệ thioamide hoặc thioquinazoline. Tín hiệu tại δ 172.8 ppm được quy cho carbon imine (C=N) của khung dị vòng quinazoline. Tín hiệu δ 142.8 ppm tương ứng với carbon thơm bậc bốn liên kết trực tiếp với nguyên tử nitơ, trong khi các tín hiệu tại δ 135.7, 135.3 và 134.4 ppm được gán cho các carbon thơm bậc bốn nằm tại các vị trí nối giữa vòng benzen và hệ dị vòng liên hợp. Các tín hiệu trong vùng δ 133.1–115.2 ppm được quy cho các carbon sp² của hai vòng benzen, bao gồm cả các carbon proton hóa và carbon bậc bốn chịu ảnh hưởng của các nhóm thế. Đặc biệt, tín

hiệu tại δ 115.2 ppm được gán cho carbon thơm chịu tác động của nhóm amino ngoại vòng, dẫn đến sự gia tăng mật độ electron và dịch chuyển tín hiệu về phía trường cao. Ngoài ra, tín hiệu tại δ 17.4 ppm là đặc trưng của carbon nhóm methyl gắn trên vòng thơm. Nhìn chung, các tín hiệu quan sát được hoàn toàn phù hợp với cấu trúc mục tiêu, đồng thời xác nhận sự hiện diện của các nhóm chức quan trọng như thiocarbonyl (C=S), imine (C=N), hệ vòng thơm liên hợp và nhóm methyl thế trên nhân thơm.

Như vậy, chúng tôi đã thành công tổng hợp các dẫn xuất của quinazoline bằng phương pháp mới đi từ các dẫn xuất của isatin và isothiocyanate

Các dữ liệu ^1H NMR, ^{13}C NMR của các dẫn xuất quinoline (**72a-72w**) được mô tả như sau:

3-Phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (**72a**)

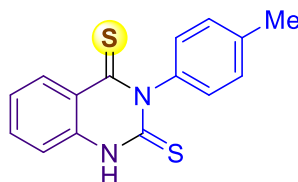


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (198 mg, hiệu suất 73%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.46 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 189.8, 172.8, 144.2, 135.8, 135.3, 131.7, 129.2, 128.5, 127.9, 125.2, 123.7, 115.96.

3-(p-Tolyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (**72b**)

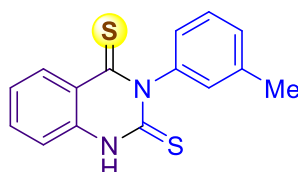


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (173 mg, hiệu suất 61%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.43 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 189.9, 173.0, 141.8, 137.2, 135.8, 135.3, 131.8, 129.8, 128.2, 125.3, 123.7, 116.0, 20.8.

3-(m-Tolyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72c)

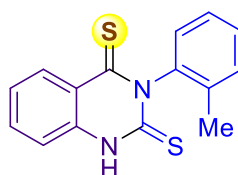


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (207 mg, hiệu suất 73%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.96 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 190.1, 173.6, 143.9, 140.0, 135.6, 134.2, 133.2, 129.8, 129.7, 128.8, 126.1, 125.3, 124.8, 115.1, 21.7.

3-(o-Tolyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72d)

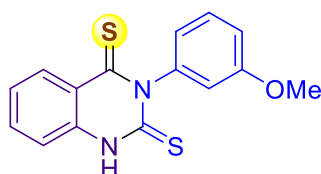


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (205 mg, hiệu suất 72%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.22 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 189.0, 172.8, 142.8, 135.7, 135.3, 134.4, 133.1, 131.5, 129.3, 128.0, 127.7, 126.2, 124.5, 115.2, 17.4.

3-(3-Methoxyphenyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72e)



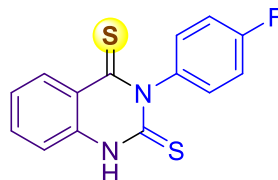
Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (186 mg, hiệu suất 62%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.42 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 11.3, 4.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 6.95 (dd, J

= 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 189.6, 172.7, 160.2, 145.1, 135.8, 135.3, 131.7, 129.9, 125.2, 123.7, 120.8, 115.9, 114.5, 113.4, 55.2.

3-(4-Fluorophenyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72f)

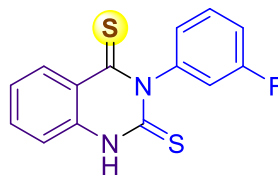


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (187 mg, hiệu suất 65%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.30 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 190.3, 173.6, 162.5 (d, $J = 249.2$ Hz), 139.7 (d, $J = 3.6$ Hz), 135.8, 134.2, 133.2, 130.3 (d, $J = 8.7$ Hz), 126.3, 124.7, 117.1 (d, $J = 23.2$ Hz), 115.2.

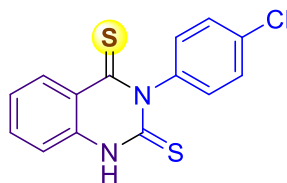
3-(3-Fluorophenyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72g)



Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (207 mg, hiệu suất 72%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.07 (s, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H).

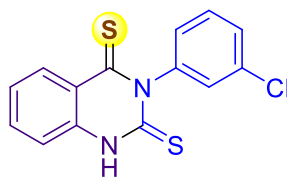
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 173.3, 163.7 (d, $J = 248.0$ Hz), 144.8 (d, $J = 10.3$ Hz), 135.9, 134.2, 133.1, 131.0 (d, $J = 8.9$ Hz), 126.3, 124.7, 124.4 (d, $J = 3.4$ Hz), 116.5 (d, $J = 23.7$ Hz), 116.2 (d, $J = 20.9$ Hz), 115.2.

3-(4-Chlorophenyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72h)

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (219 mg, hiệu suất 72%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.50 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H).

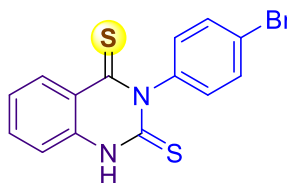
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 189.8, 172.7, 143.1, 135.9, 135.3, 132.5, 131.7, 130.7, 129.4, 125.3, 123.7, 116.0.

3-(3-Chlorophenyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72i)

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (176 mg, hiệu suất 58%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.03 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.24 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 173.3, 144.6, 135.9, 135.5, 134.2, 133.1, 130.9, 129.3, 129.0, 127.0, 126.3, 124.7, 115.2.

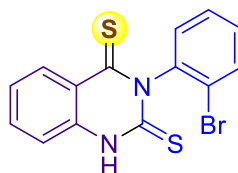
3-(4-Bromophenyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72j)

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (178 mg, hiệu suất 51%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 173.3, 142.9, 135.9, 134.2, 133.4, 133.2, 130.2, 126.2, 124.7, 123.0, 115.1.

3-(2-Bromophenyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72k)

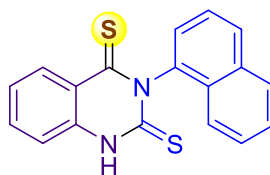


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (185 mg, hiệu suất 53%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.99 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.7, 172.7, 142.5, 135.9, 134.3, 134.0, 133.1, 130.4, 130.4, 129.0, 126.2, 124.4, 122.6, 115.3.

3-(Naphthalen-1-yl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72l)

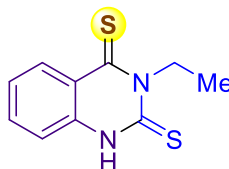


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (199 mg, hiệu suất 62%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.64 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 189.7, 173.7, 140.5, 135.8, 134.7, 134.4, 133.3, 129.5, 129.2, 128.8, 127.4, 126.8, 126.6, 126.1, 126.0, 124.6, 121.8, 115.

3-Ethylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72m)

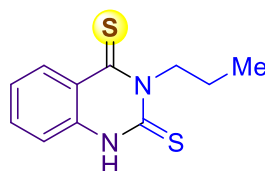


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (158 mg, hiệu suất 71%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.24 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.2, 172.3, 135.2, 133.8, 133.2, 126.1, 124.6, 114.9, 49.7, 10.8.

3-Propylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72n)

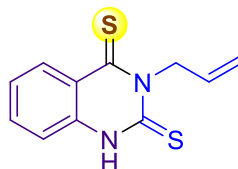


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (154 mg, hiệu suất 65%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.11 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.17 – 4.93 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.5, 172.6, 135.2, 133.8, 133.4, 126.1, 124.5, 114.8, 55.7, 18.5, 11.1.

3-Allylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72o)

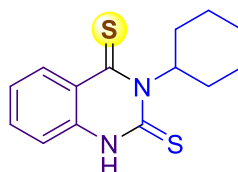


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (143 mg, hiệu suất 61%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.38 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.08 – 5.95 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 5.43 – 5.34 (m, 1H), 5.31 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.5, 172.8, 135.4, 133.8, 133.5, 129.7, 126.1, 124.4, 119.4, 114.7, 55.7.

3-Cyclohexylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72p)

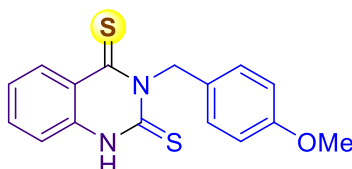


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (193 mg, hiệu suất 70%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.18 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 1.80 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 1.20 – 1.09 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 135.6, 134.6, 125.7, 116.0, 66.2, 27.3, 26.6, 25.5 (Một số tín hiệu bị thiếu do hiện tượng mở rộng tín hiệu).

3-(4-Methoxybenzyl) quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72q)

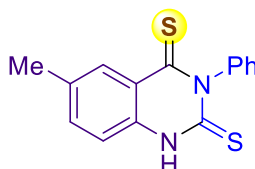


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (204 mg, hiệu suất 65%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.74 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.39 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.8, 173.4, 159.0, 135.4, 133.7, 133.6, 129.2, 127.2, 126.1, 124.5, 114.9, 113.8, 56.1, 55.4.

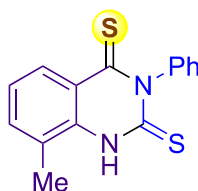
6-Methyl-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72r)



Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (148 mg, hiệu suất 52%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

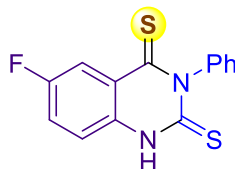
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 172.7, 143.9, 136.9, 136.4, 132.3, 132.2, 129.8, 128.9, 128.4, 124.6, 115.3, 21.2.

8-Methyl-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72s)

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (156 mg, hiệu suất 55%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 3H), 2.46 (s, 3H).

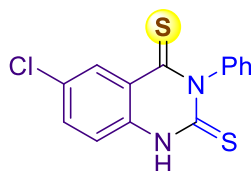
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 190.3, 173.5, 144.3, 136.5, 132.9, 131.4, 129.9, 128.9, 128.3, 125.4, 124.6, 122.3, 16.3.

6-Fluoro-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72t)

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (173 mg, hiệu suất 60%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.94 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.8, 173.0, 160.2 (d, $J = 247.3$ Hz), 143.7, 130.8 (d, $J = 1.8$ Hz), 130.0 (2C), 129.1, 128.3 (2C), 126.1 (d, $J = 8.7$ Hz), 123.8 (d, $J = 25.0$ Hz), 118.1 (d, $J = 26.0$ Hz), 117.6 (d, $J = 8.0$ Hz).

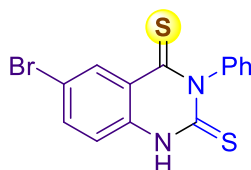
6-Chloro-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione Error! Bookmark not defined.**(72u)**

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (186 mg, hiệu suất 61%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 4H), 7.19 (dd, $J = 26.9, 7.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.6, 173.3, 143.8, 135.6, 132.8, 132.2, 132.0, 130.1, 129.2, 128.3, 125.7, 116.9.

6-Bromo-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72v)

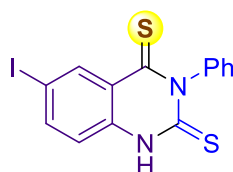


Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (195 mg, hiệu suất 56%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.3, 173.3, 143.6, 138.3, 135.2, 133.1, 130.0, 129.1, 128.2, 125.9, 119.2, 116.9.

6-Iodo-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72w)



Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột trên silica gel (hexan:EtOAc = 97:3) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (210 mg, hiệu suất 53%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.80 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.3, 173.5, 143.9, 141.5, 133.8, 130.6, 130.0, 129.1, 128.3, 126.1, 116.9, 89.1

3.3. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất quinazoline

TT	Hợp chất	IC ₅₀ μM	
		HepG2	MCF7
1	72a	75.12 \pm 3.02	78.26 \pm 2.09
2	72b	81.51 \pm 2.22	80.79 \pm 2.94
3	72c	100.08 \pm 3.75	112.95 \pm 3.32

4	72e	103.08±3.0	105.53±3.03
5	72f	90.0±3.81	89.58±3.53
6	72s	91.88±3.62	103.90±5.43
7	72t	>128	>128
8	72u	>128	>128
9	72v	>128	>128
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 quinazoline

Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào cho thấy các hợp chất thuộc dẫn xuất Quinazoline-2,4(1H,3H)-dithiones (**72**) thể hiện mức độ hoạt tính yếu đến rất yếu trên cả hai dòng tế bào ung thư gan HepG2 và ung thư vú MCF7. Giá trị IC_{50} của các hợp chất này dao động trong khoảng từ 75 μ M đến lớn hơn 128 μ M, trong khi chất đối chứng Ellipticine thể hiện hoạt tính mạnh với IC_{50} chỉ khoảng 0,57–0,59 μ M. Sự chênh lệch đáng kể này cho thấy các hợp chất nghiên cứu có hoạt tính kém hơn nhiều lần so với chất chuẩn, đồng thời phản ánh rằng khung cấu trúc hiện tại chưa thực sự tối ưu cho tác dụng gây độc tế bào.

Do số lượng dẫn xuất quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione tổng hợp được tương đối lớn, việc đánh giá hoạt tính gây độc tế bào được thực hiện trên một nhóm hợp chất đại diện nhằm khảo sát sơ bộ mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR). Các hợp chất được lựa chọn bao quát các hướng biến đổi cấu trúc chính của dãy nghiên cứu. Trong đó, **72a** được sử dụng làm hợp chất tham chiếu mang nhóm phenyl không thế tại vị trí N-3. Các hợp chất **72b** và **72c** chứa nhóm methyl tại vị trí para và meta của vòng phenyl, cho phép đánh giá ảnh hưởng của nhóm alkyl đẩy electron và vị trí nhóm thế trên vòng thơm. Hợp chất **72e** mang nhóm methoxy ở vị trí meta, đại diện cho nhóm thế có khả năng cho electron mạnh thông qua hiệu ứng cộng hưởng. Hợp chất **72f** chứa nguyên tử fluor trên vòng phenyl, đại diện cho nhóm hút electron có kích thước nhỏ và độ âm điện cao.

Các hợp chất **72s–72v** được lựa chọn nhằm khảo sát ảnh hưởng của nhóm thế trên nhân quinazoline đến hoạt tính gây độc tế bào. Trong đó, **72s** mang nhóm methyl là nhóm đẩy electron yếu, trong khi **72t**, **72u** và **72v** lần lượt chứa các nguyên tử fluor, chlor và brom là những nhóm hút electron theo hiệu ứng cảm

ứng. Dãy hợp chất này cho phép đánh giá một cách hệ thống ảnh hưởng của tính chất điện tử cũng như kích thước nhóm thế trên khung quinazoline, từ đó làm rõ vai trò của các yếu tố này đối với hoạt tính sinh học của khung quinazoline-2,4-dithione.

Trong số các hợp chất khảo sát, **72a** và **72b** là hai chất thể hiện hoạt tính tốt nhất với giá trị IC_{50} lần lượt là 75,12 μM và 81,51 μM trên dòng HepG2, cũng như 78,26 μM và 80,79 μM trên dòng MCF7. Tuy nhiên, mức độ hoạt tính này vẫn còn khá hạn chế và chưa đạt ngưỡng được xem là tiềm năng cho các tác nhân chống ung thư. Các hợp chất còn lại như **72c**, **72e**, **72f** và **72s** cho thấy hoạt tính suy giảm rõ rệt, với IC_{50} xấp xỉ hoặc vượt quá 90–100 μM . Đáng chú ý, các hợp chất **72t**, **72u** và **72v** hầu như không thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ($IC_{50} > 128 \mu\text{M}$), cho thấy những biến đổi cấu trúc trong các dẫn xuất này có thể đã làm mất đi khả năng tương tác hiệu quả với đích sinh học.

Bên cạnh đó, sự khác biệt về giá trị IC_{50} giữa hai dòng tế bào HepG2 và MCF7 là không đáng kể đối với hầu hết các hợp chất, cho thấy dãy chất này không biểu hiện tính chọn lọc rõ rệt trên từng dòng tế bào ung thư.

Mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính sinh học: Việc thay thế nhóm carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) bằng nhóm thiocarbonyl ($\text{C}=\text{S}$) dẫn đến những thay đổi đáng kể về đặc tính hóa lý và điện tử của phân tử. Do nguyên tử lưu huỳnh có kích thước lớn hơn và bán kính van der Waals lớn hơn oxy, sự thay thế này có thể làm thay đổi hình học không gian cũng như khả năng tương thích của phân tử với hốc gắn kết của protein đích. Bên cạnh đó, độ âm điện thấp hơn của lưu huỳnh làm thay đổi sự phân bố mật độ điện tích trong phân tử, từ đó ảnh hưởng đến các tương tác tĩnh điện với môi trường sinh học. So với nhóm carbonyl, nhóm thiocarbonyl cũng có khả năng nhận liên kết hydro yếu hơn, dẫn đến sự suy giảm hoặc thay đổi các tương tác liên kết hydro quan trọng giữa hợp chất và các amino acid tại vị trí hoạt động của protein. Ngoài ra, sự thay đổi về độ phân cực, độ phẳng phân tử và độ ưa lipid khi chuyển từ $\text{C}=\text{O}$ sang $\text{C}=\text{S}$ có thể ảnh hưởng đến khả năng định hướng, mức độ gắn kết và độ ổn định của phức hợp ligand–protein. Những yếu tố này có thể làm giảm ái lực liên kết với đích tác dụng, qua đó dẫn đến sự suy giảm hoạt tính sinh học của các dẫn xuất chứa nhóm thiocarbonyl so với các hợp chất carbonyl tương ứng.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

Luận văn đã tổng hợp thành công 23 dẫn xuất khung quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione từ các nguyên liệu sẵn có như isatin, isothiocyanate và lưu huỳnh nguyên tố. Phản ứng được xúc tác bởi base (tối ưu với DABCO) trong điều kiện tương đối nhẹ, cho hiệu suất khá (đến 73%) và không cần sử dụng chất oxi hóa ngoài. Kết quả của luận văn cũng đã được chấp nhận đăng trên tạp chí European Journal of Organic Chemistry (IF = 2.7, Q2).

Phạm vi phản ứng rộng đã được chứng minh với nhiều dẫn xuất isothiocyanate và isatin mang các nhóm thế khác nhau, bao gồm cả aryl và alkyl, tạo ra loạt hợp chất đa dạng về cấu trúc. Đáng chú ý, phương pháp cho phép tiếp cận trực tiếp các dẫn xuất N-alkyl quinazoline-dithione – những cấu trúc khó tổng hợp bằng các con đường truyền thống, điều này cũng được nhấn mạnh trong nghiên cứu gốc khi các dẫn xuất N-alkyl không thể thu được trực tiếp bằng các phương pháp trước đó. Các nghiên cứu cơ chế cho thấy vai trò then chốt của base trong việc hoạt hóa lưu huỳnh, thúc đẩy quá trình mở vòng isatin, tiếp theo là tái sắp xếp kiểu thio-Baeyer–Villiger, khử carboxyl và chèn isothiocyanate để tạo sản phẩm cuối.

Nhìn chung, phương pháp đề xuất không chỉ đơn giản, hiệu quả mà còn mở ra hướng tiếp cận mới cho việc thiết kế và tổng hợp các hệ dị vòng chứa lưu huỳnh có giá trị hóa dược.

Hoạt tính sinh học của các hợp chất được đánh giá dựa trên khả năng gây độc tế bào đối với hai dòng HepG2 và MCF7. Kết quả cho thấy phần lớn các hợp chất chỉ biểu hiện hoạt tính ở mức yếu đến rất yếu, với giá trị IC_{50} tương đối cao và không có sự khác biệt đáng kể giữa hai dòng tế bào, cho thấy chưa có tính chọn lọc rõ rệt. Trong số đó, các hợp chất 72a và 72b thể hiện hoạt tính tốt hơn so với các dẫn xuất còn lại, tuy nhiên mức độ này vẫn còn hạn chế khi so sánh với chất đối chứng, cho thấy cần tiếp tục tối ưu hóa cấu trúc để nâng cao hiệu quả sinh học.

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục nghiên cứu mở rộng phạm vi của phản ứng tổng hợp quinazoline.
2. Đánh giá khảo sát hoạt tính kháng viêm của một số hợp chất tổng hợp được.

PHỤ LỤC

Phụ lục	Nội dung	Phụ lục	Nội dung
1	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72a	13	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72m
2	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72b	14	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72n
3	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72c	15	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72o
4	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72d	16	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72p
5	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72e	17	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72q
6	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72f	18	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72r
7	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72g	19	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72s
8	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72h	20	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72t
9	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72i	21	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72u
10	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72j	22	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72v
11	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72k	23	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72w

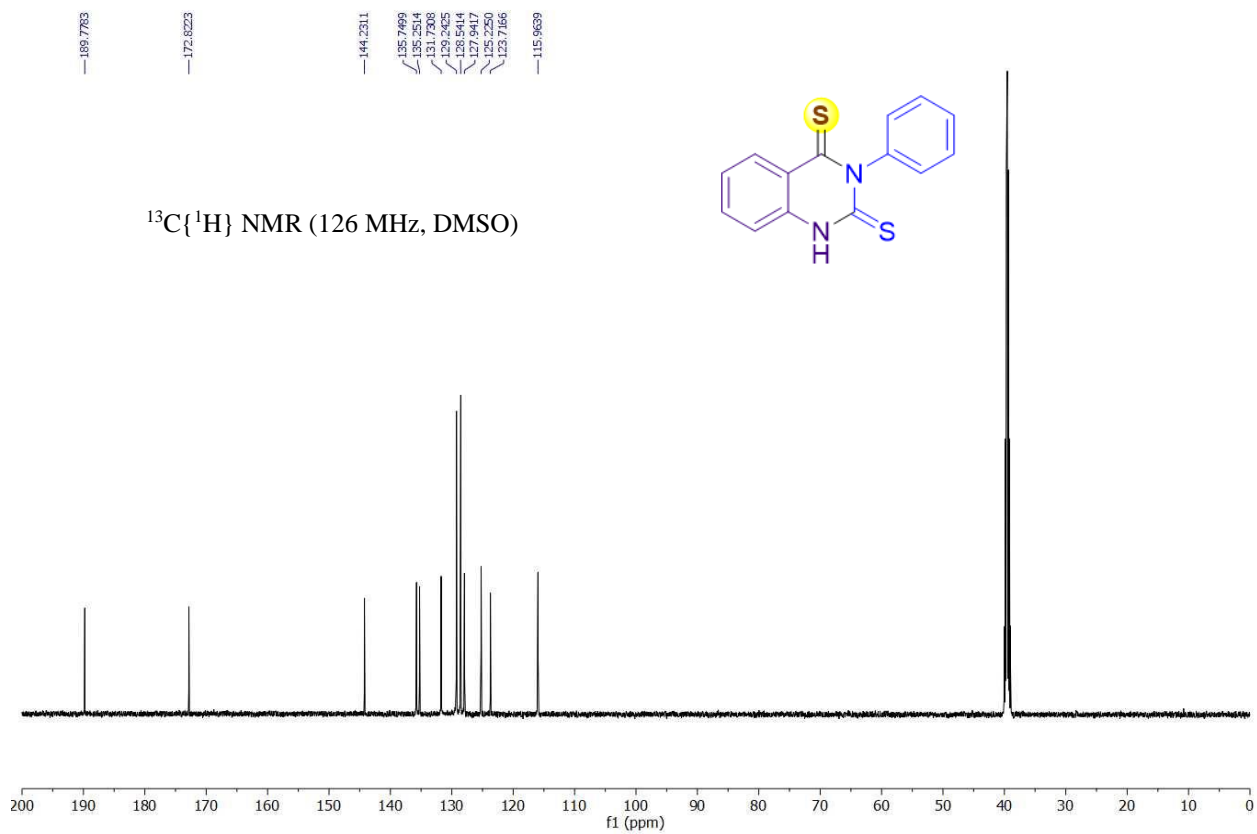
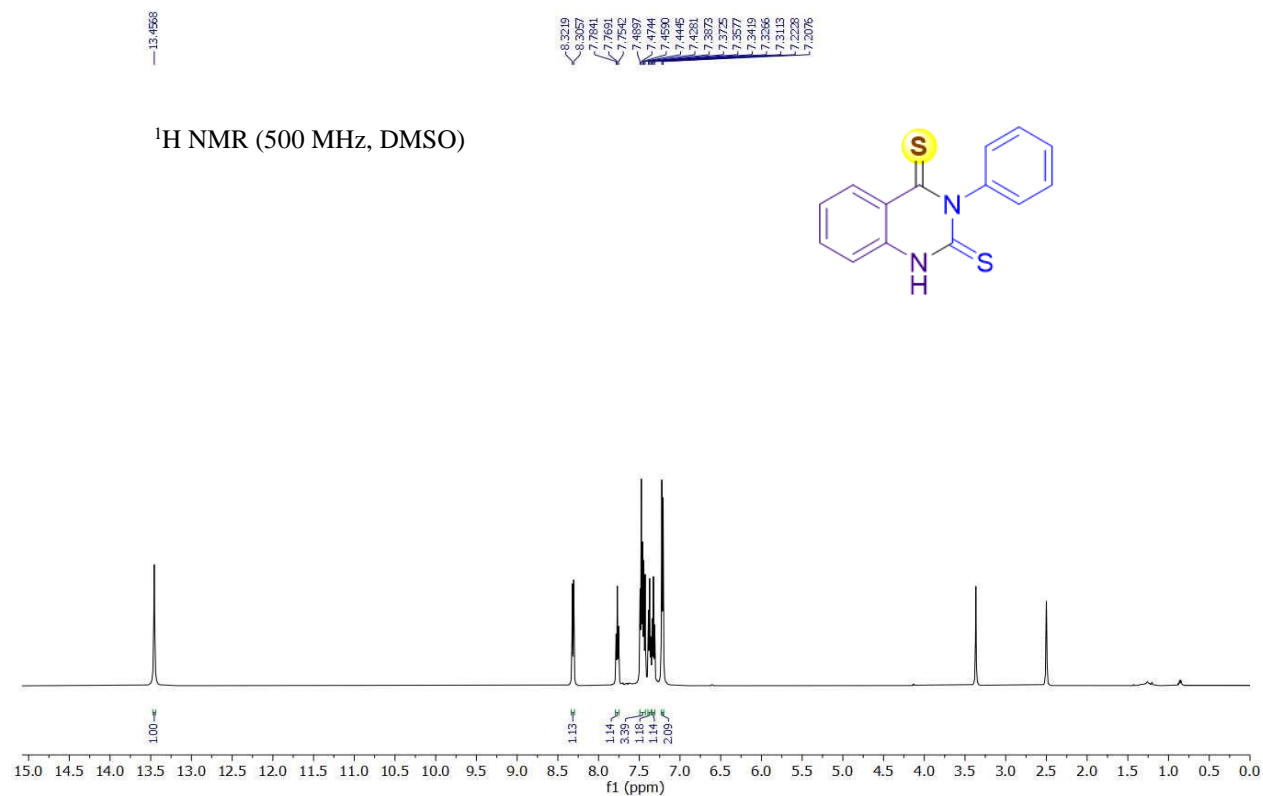
b

12	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 72I		
----	---	--	--

c

PHỤ LỤC 1

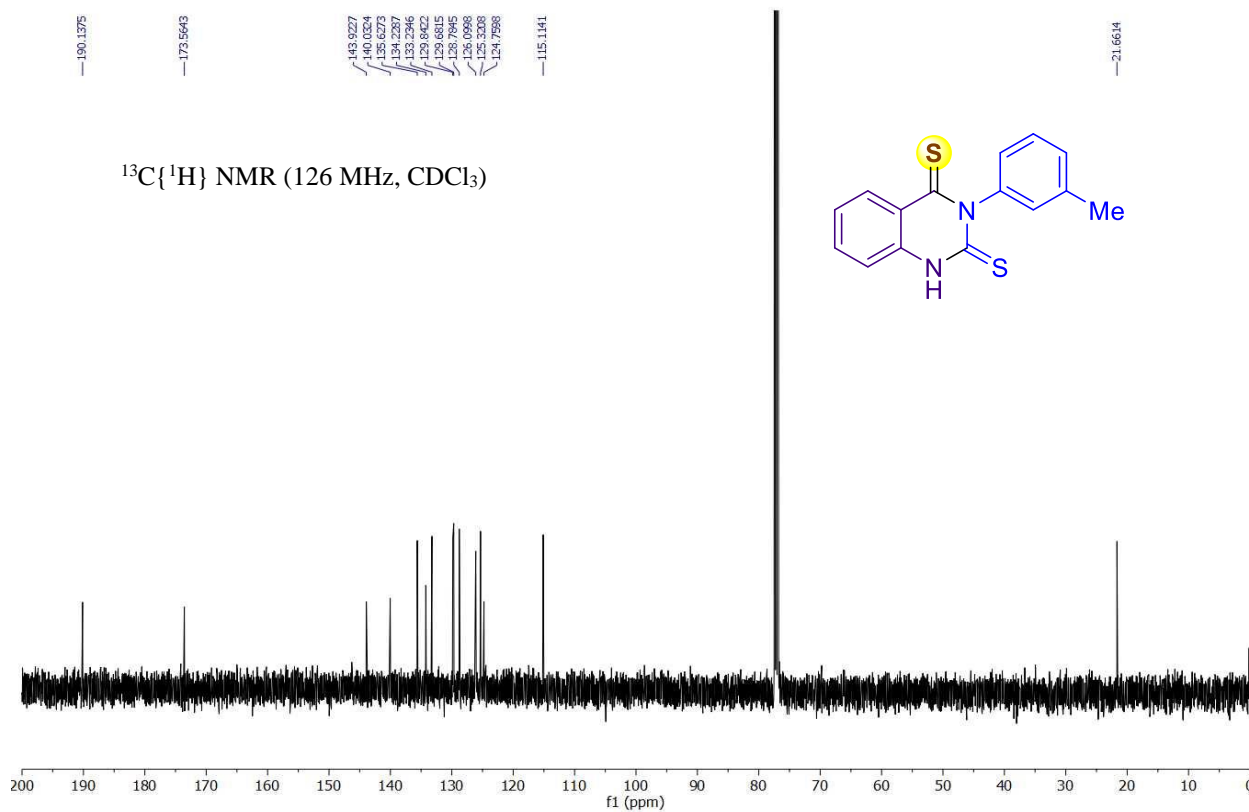
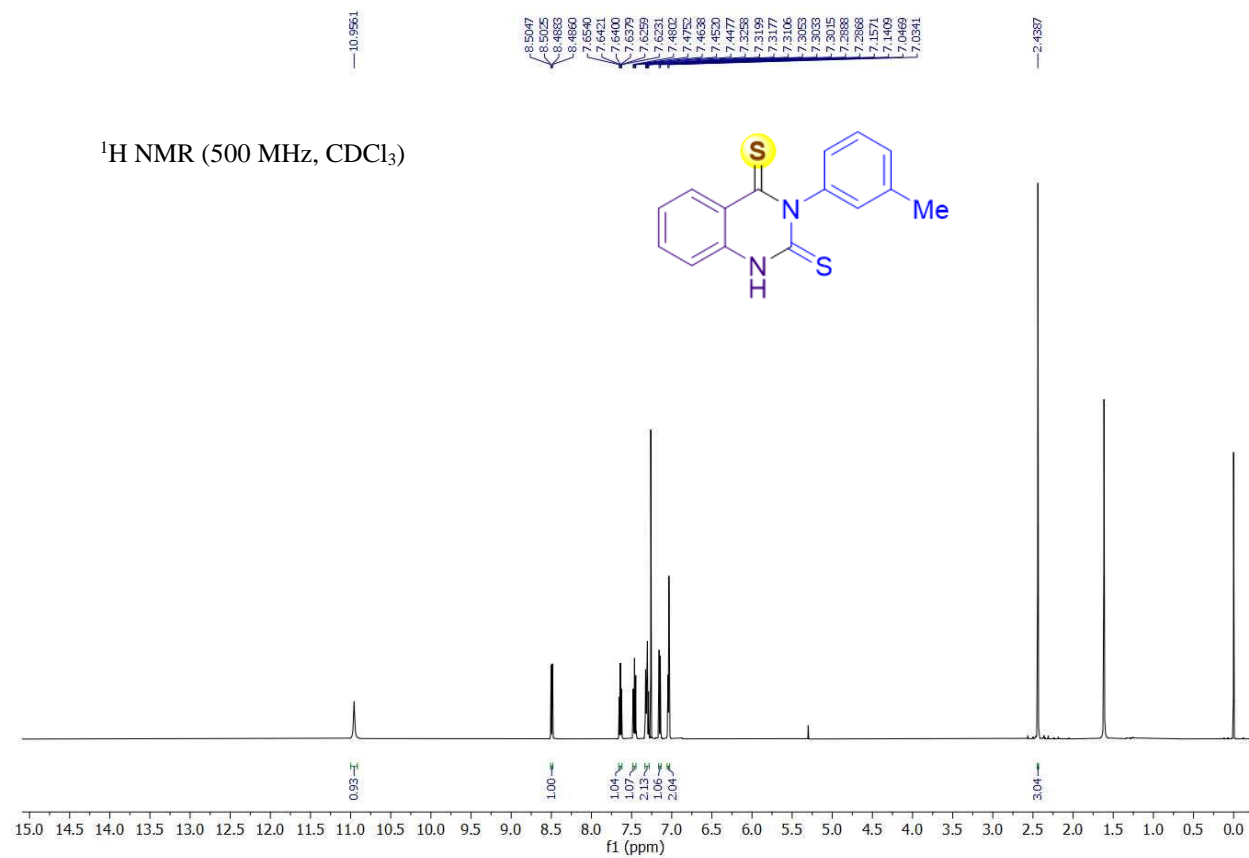
3-Phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72a)



e

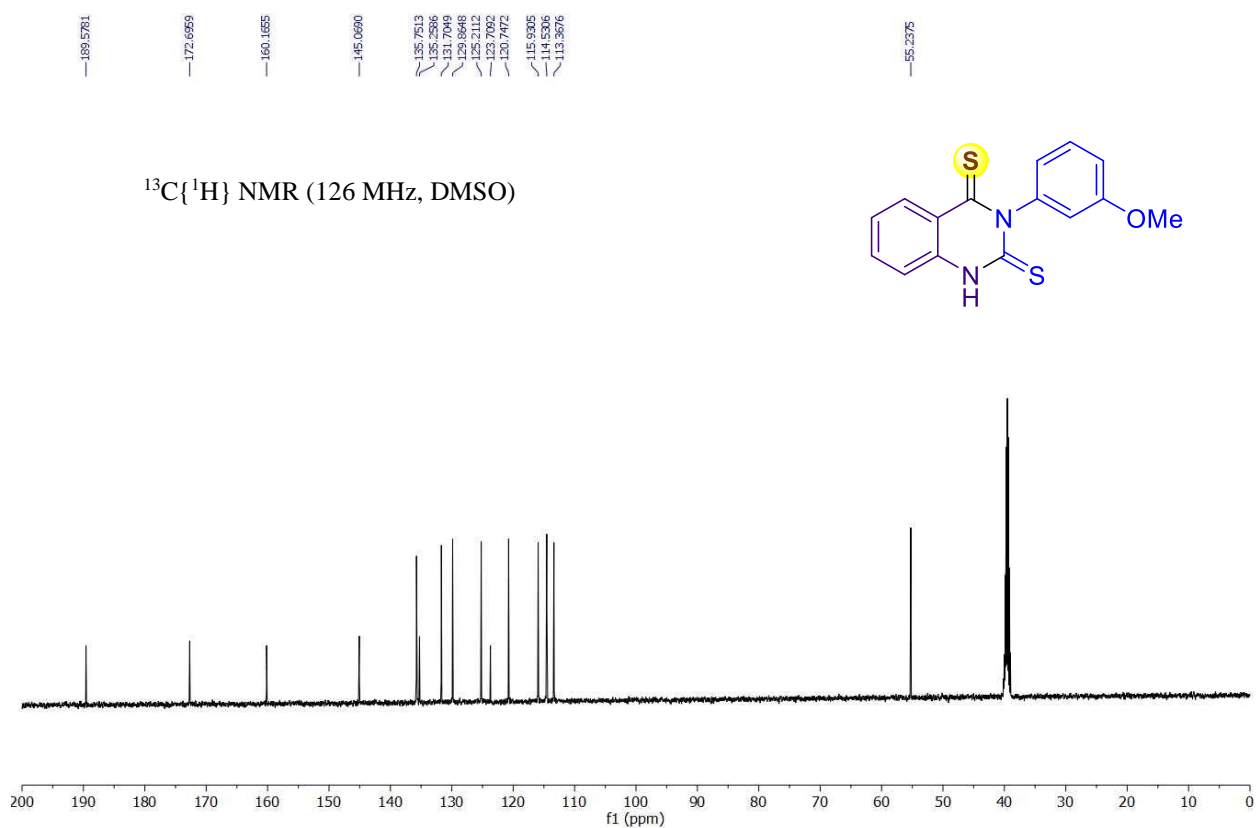
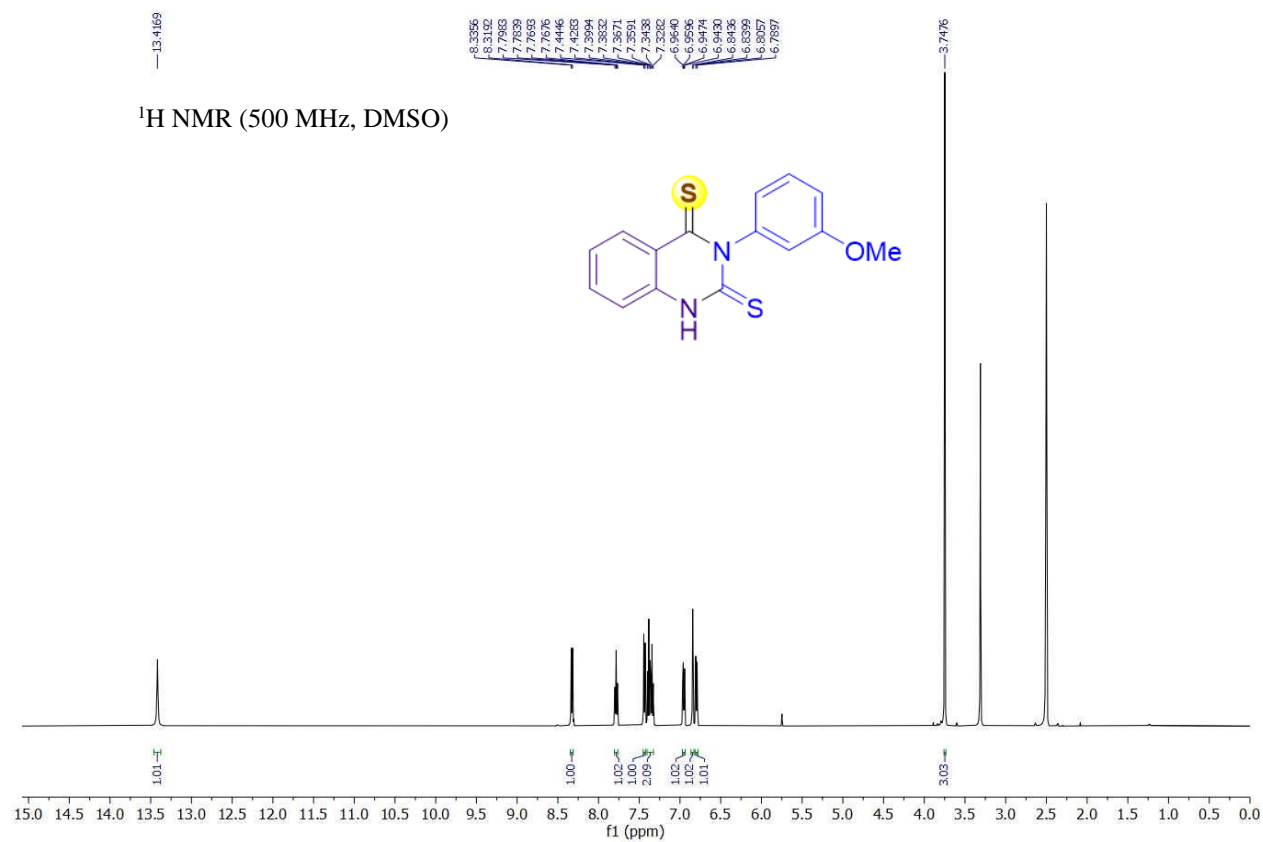
PHỤ LỤC 3

3-(m-Tolyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72c)



PHỤ LỤC 5

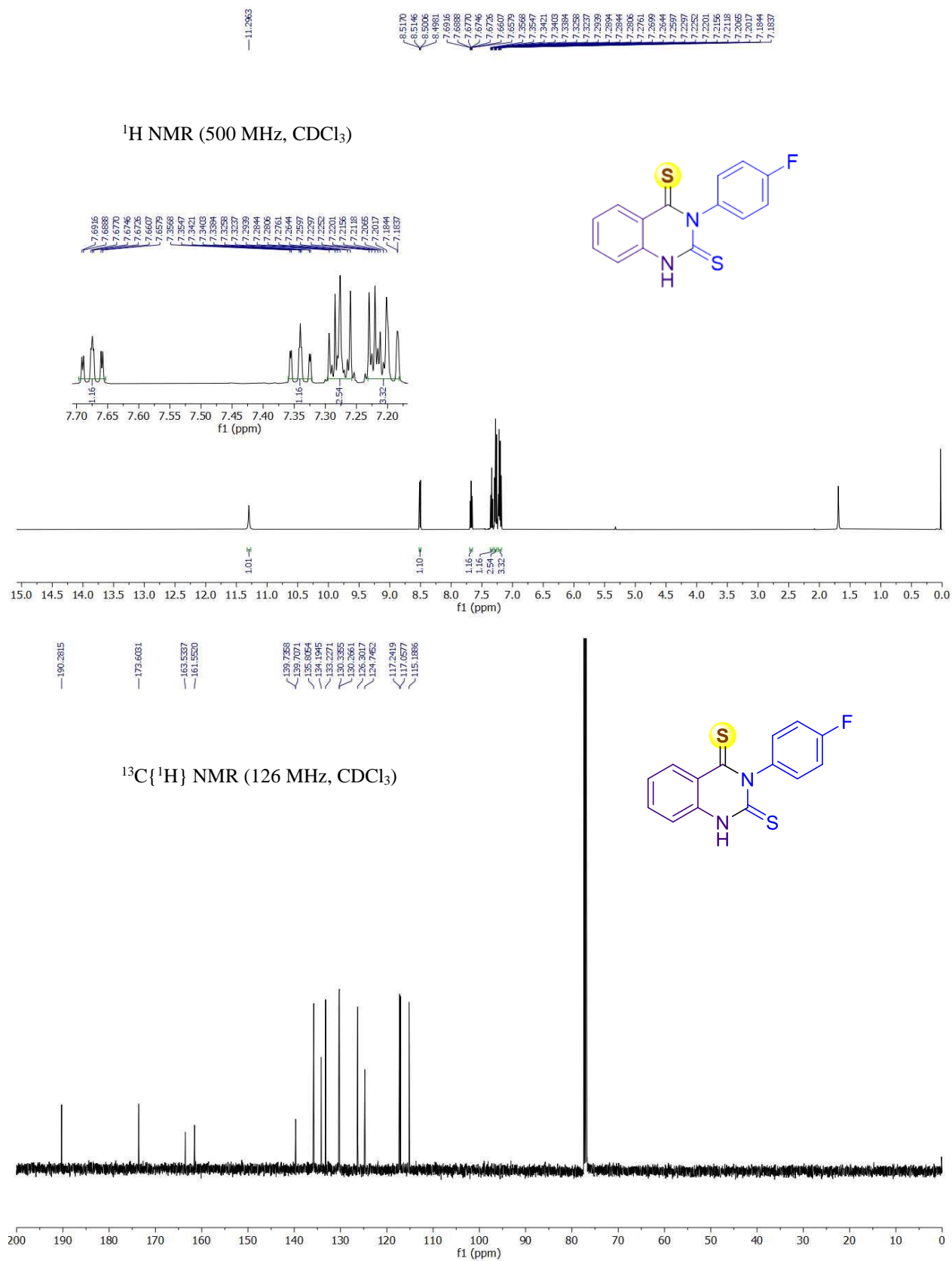
3-(3-Methoxyphenyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72e)



h

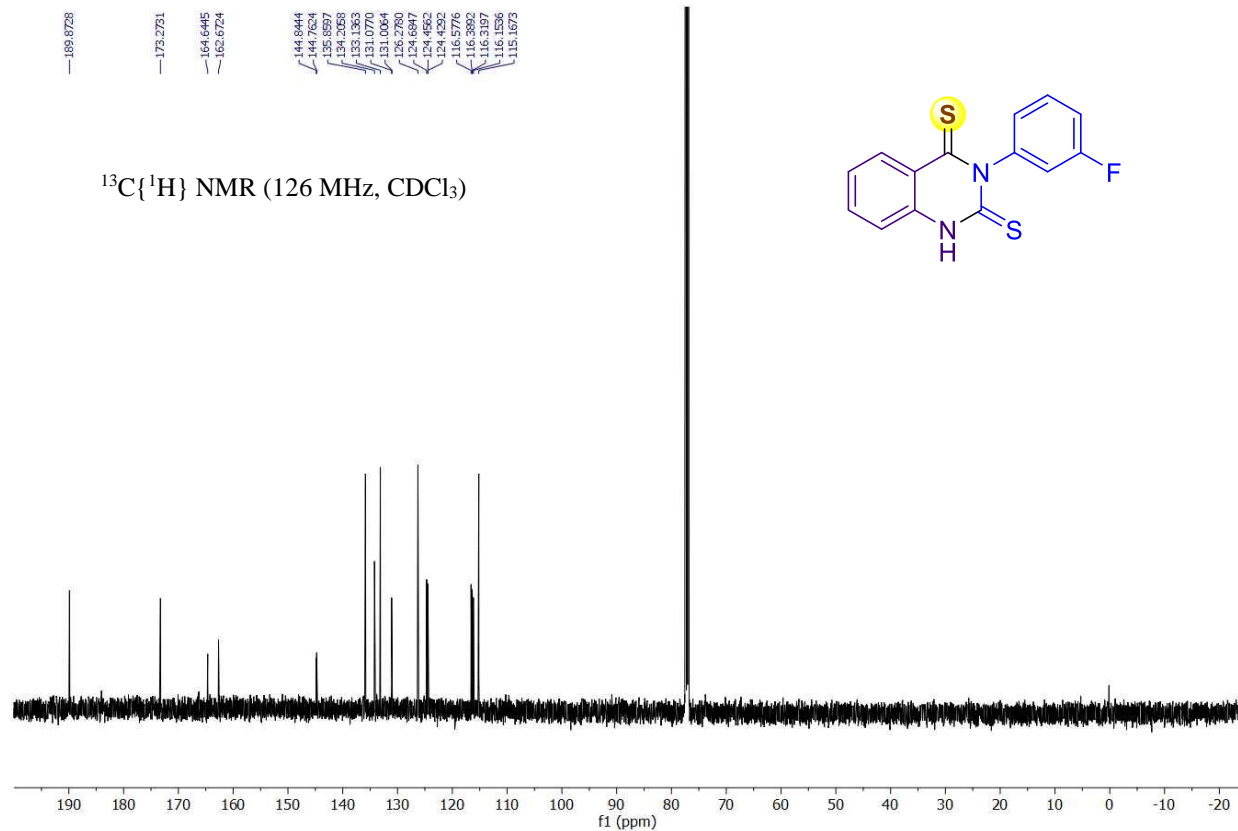
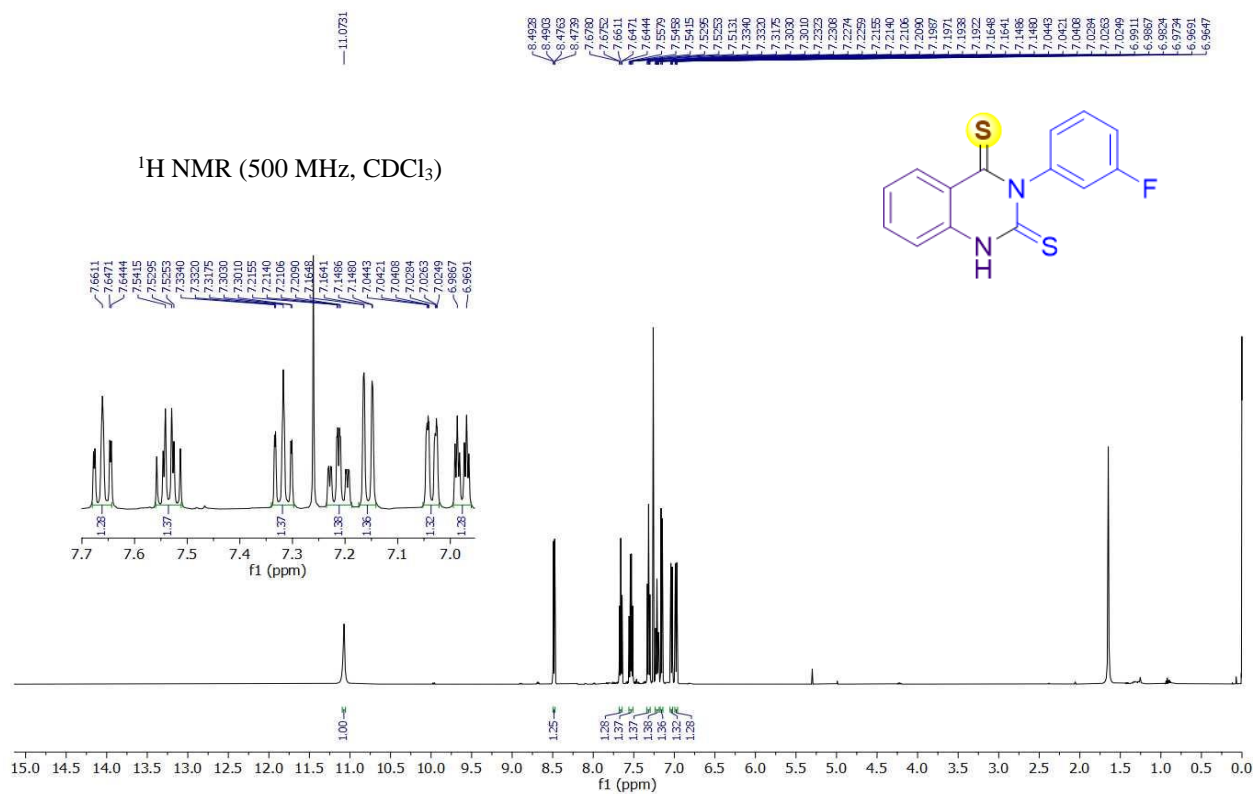
PHỤ LỤC 6

3-(4-Fluorophenyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72f)



PHỤ LỤC 7

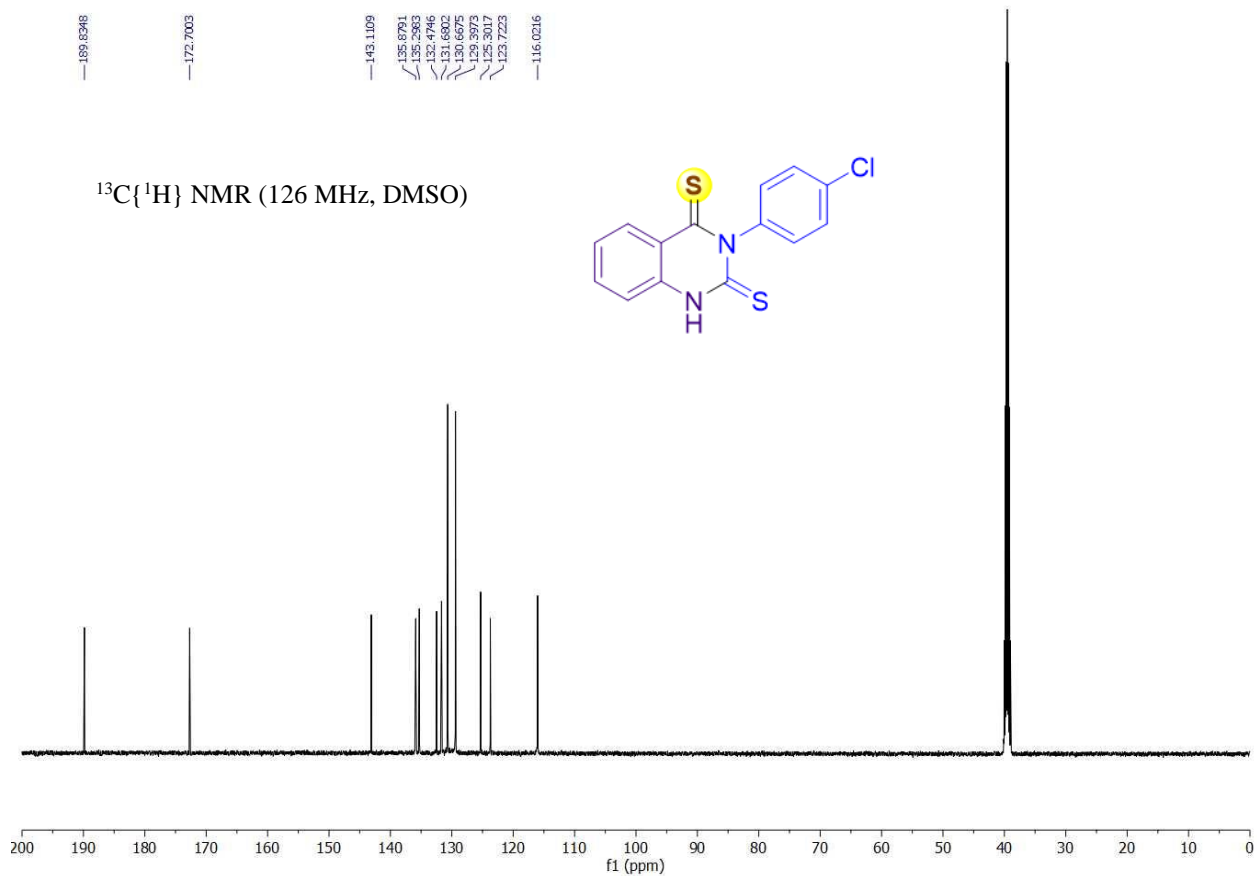
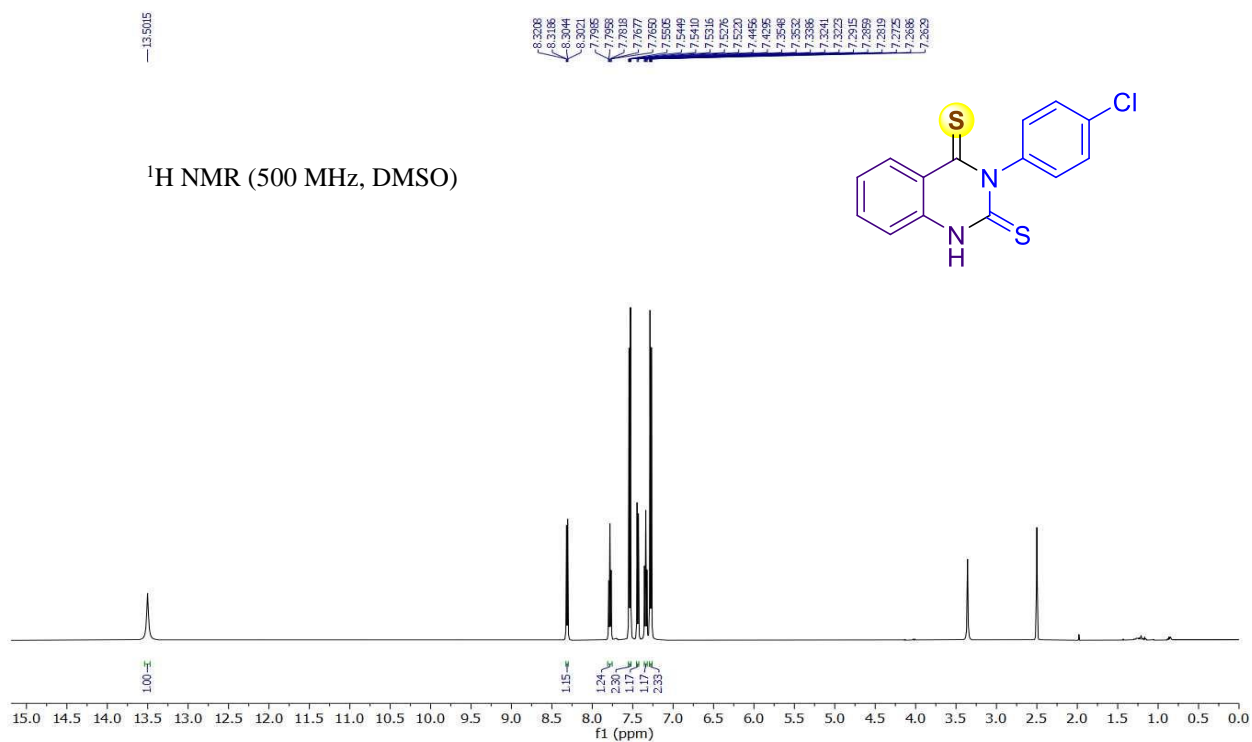
3-(3-Fluorophenyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72g)



j

PHỤ LỤC 8

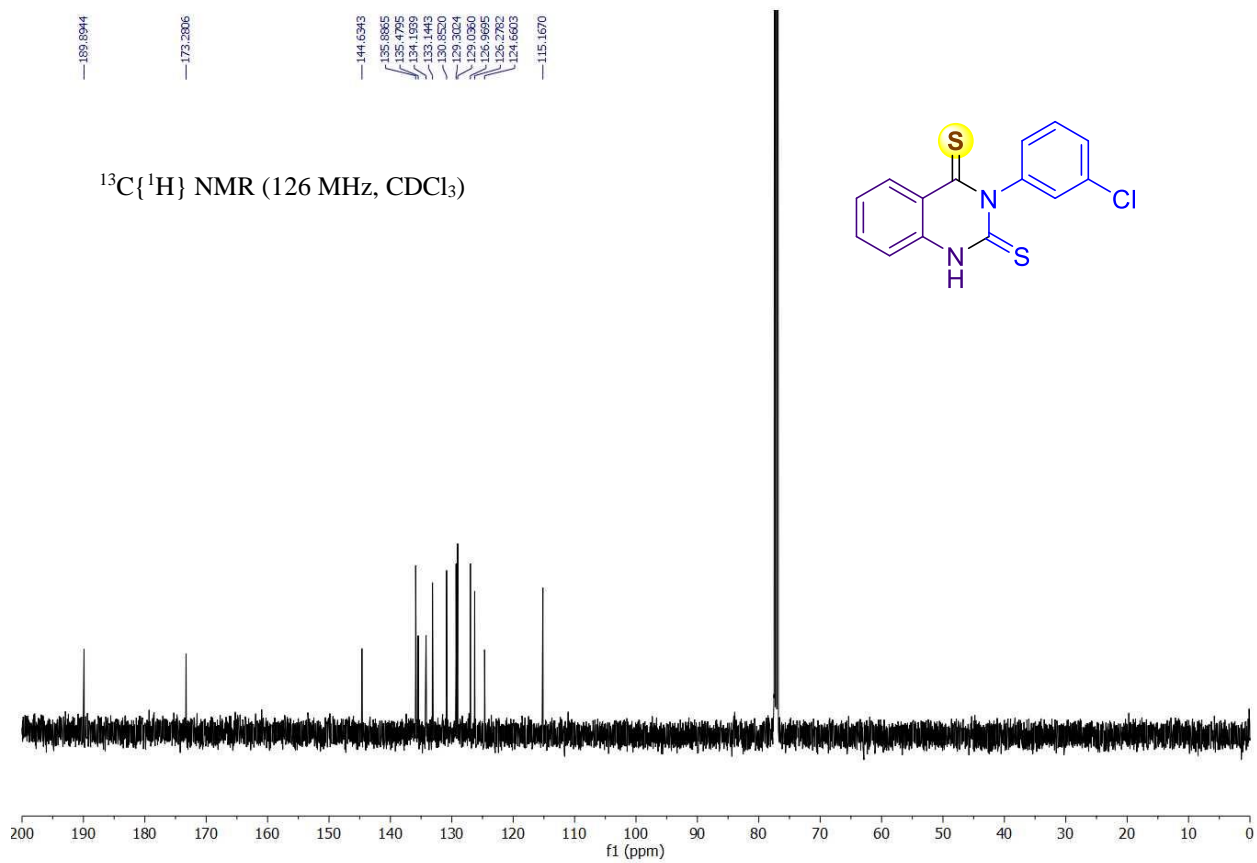
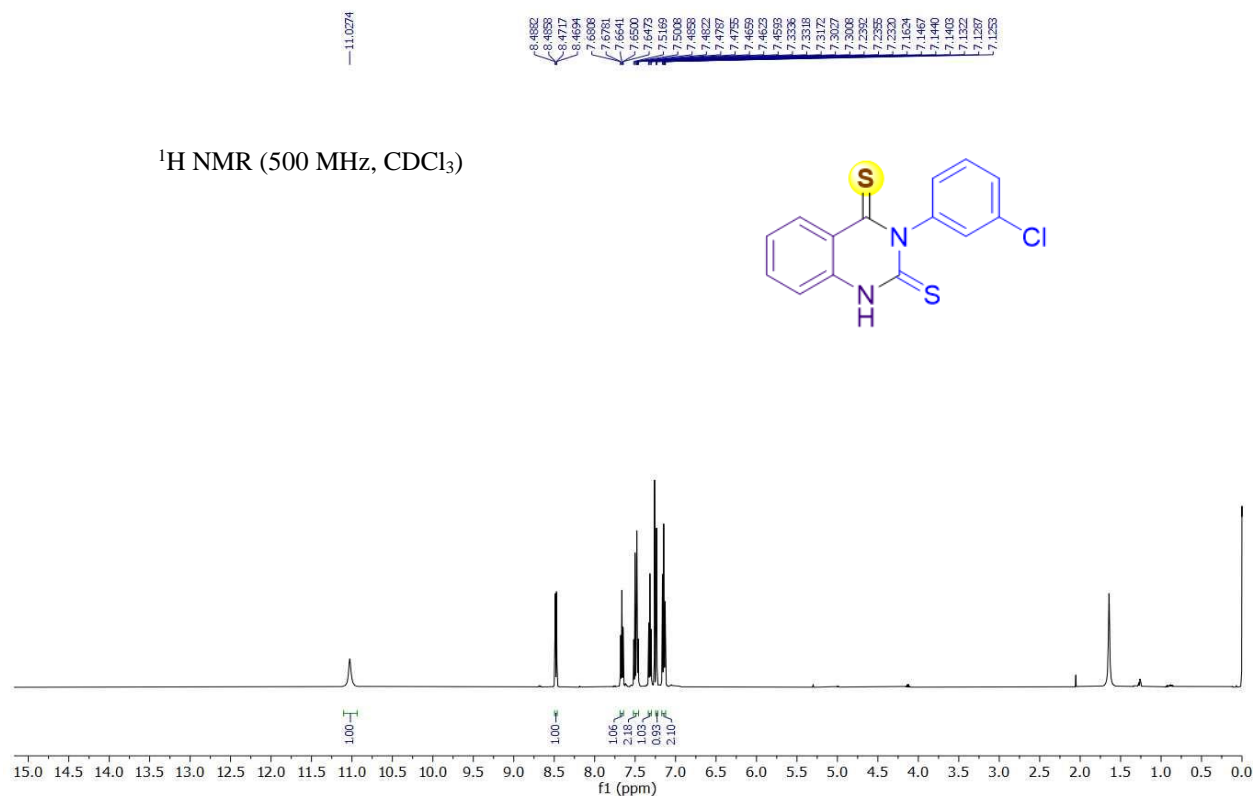
3-(4-Chlorophenyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72h)



k

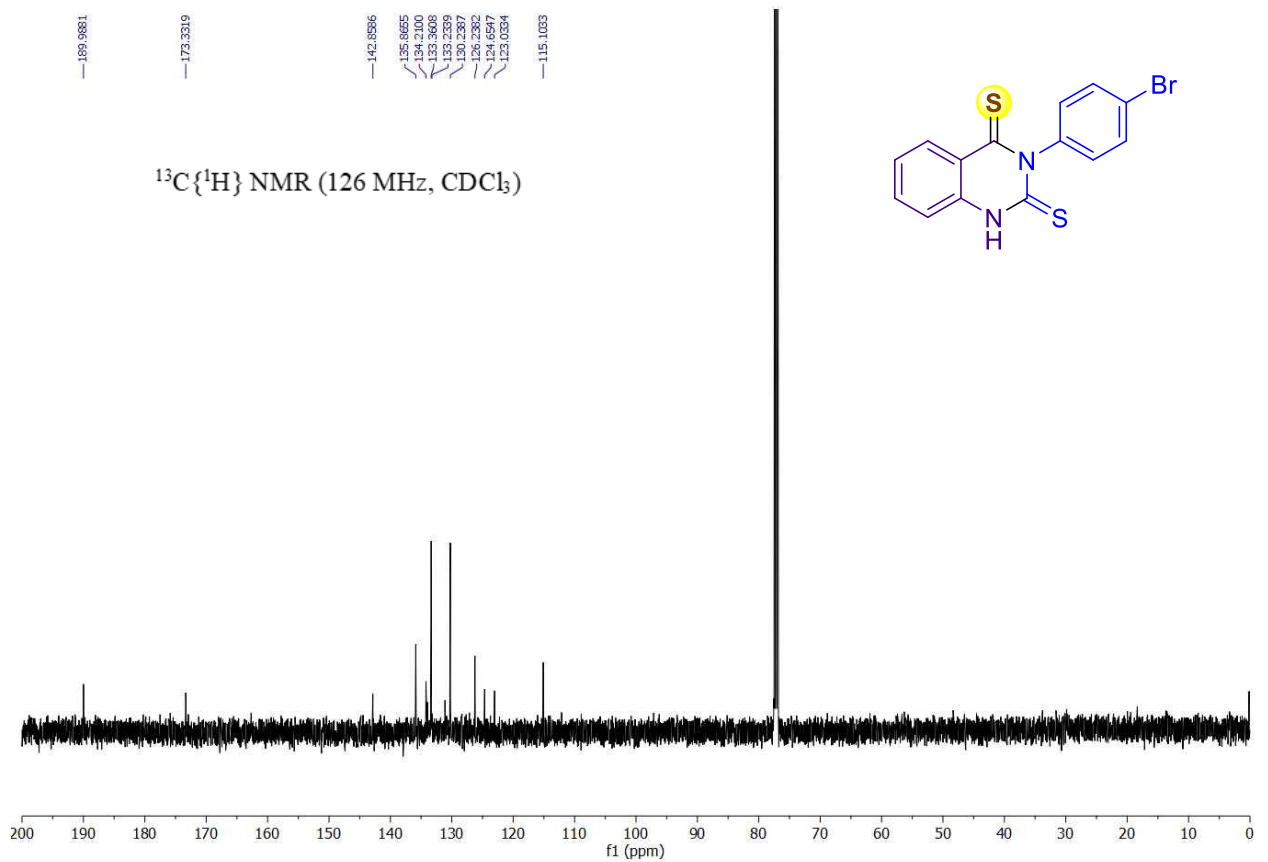
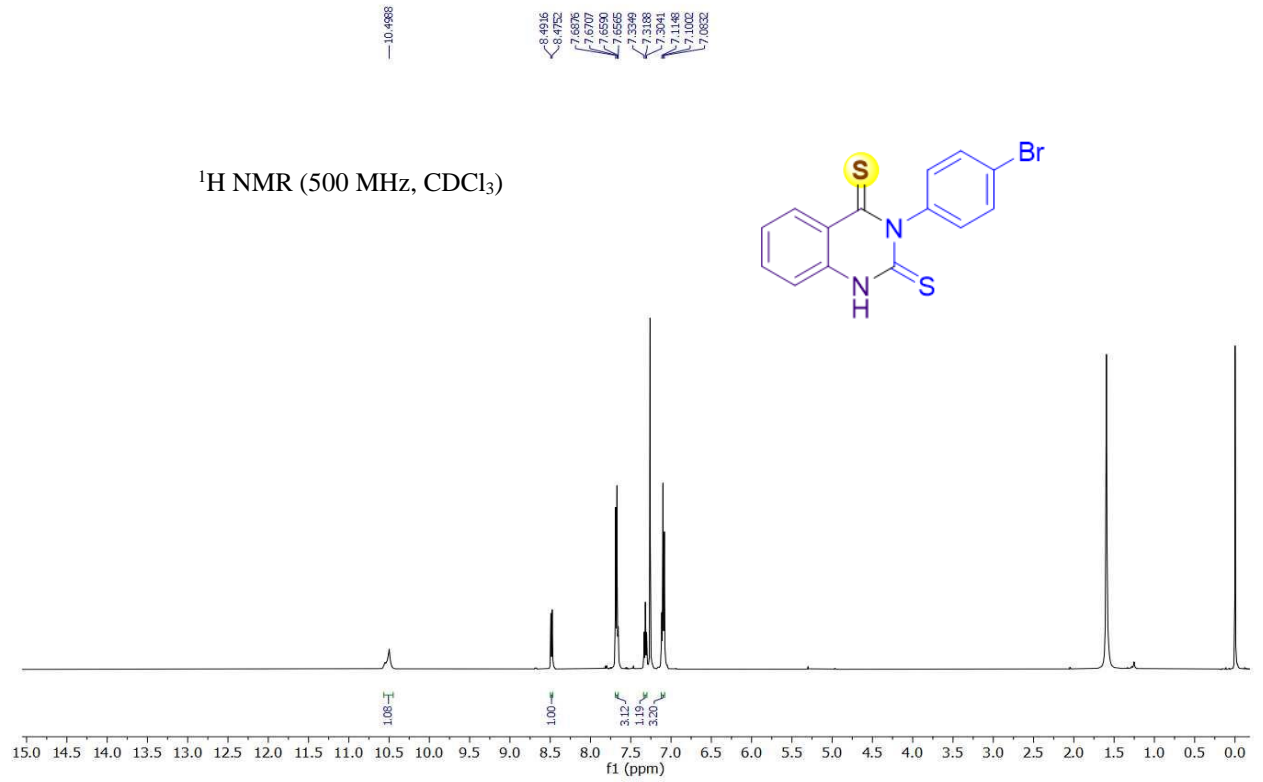
PHỤ LỤC 9

3-(3-Chlorophenyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72i)



PHỤ LỤC 10

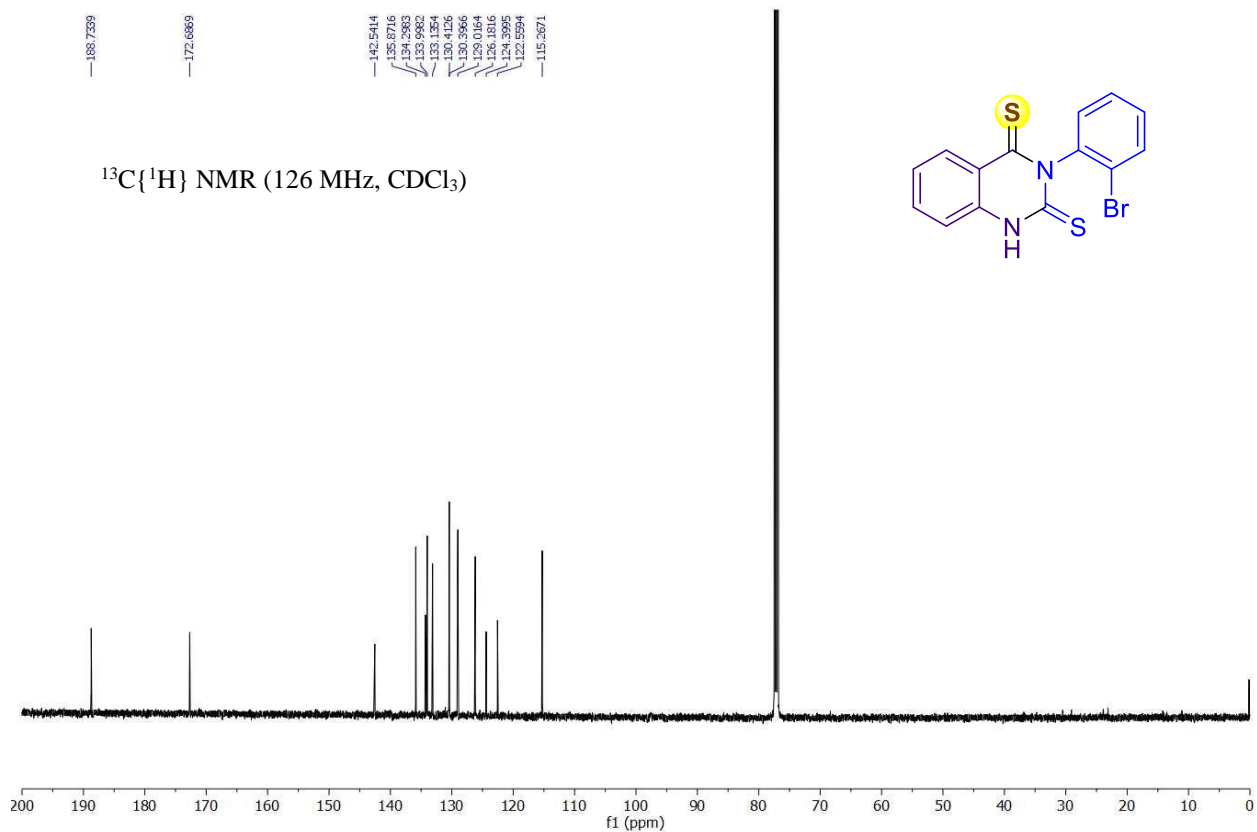
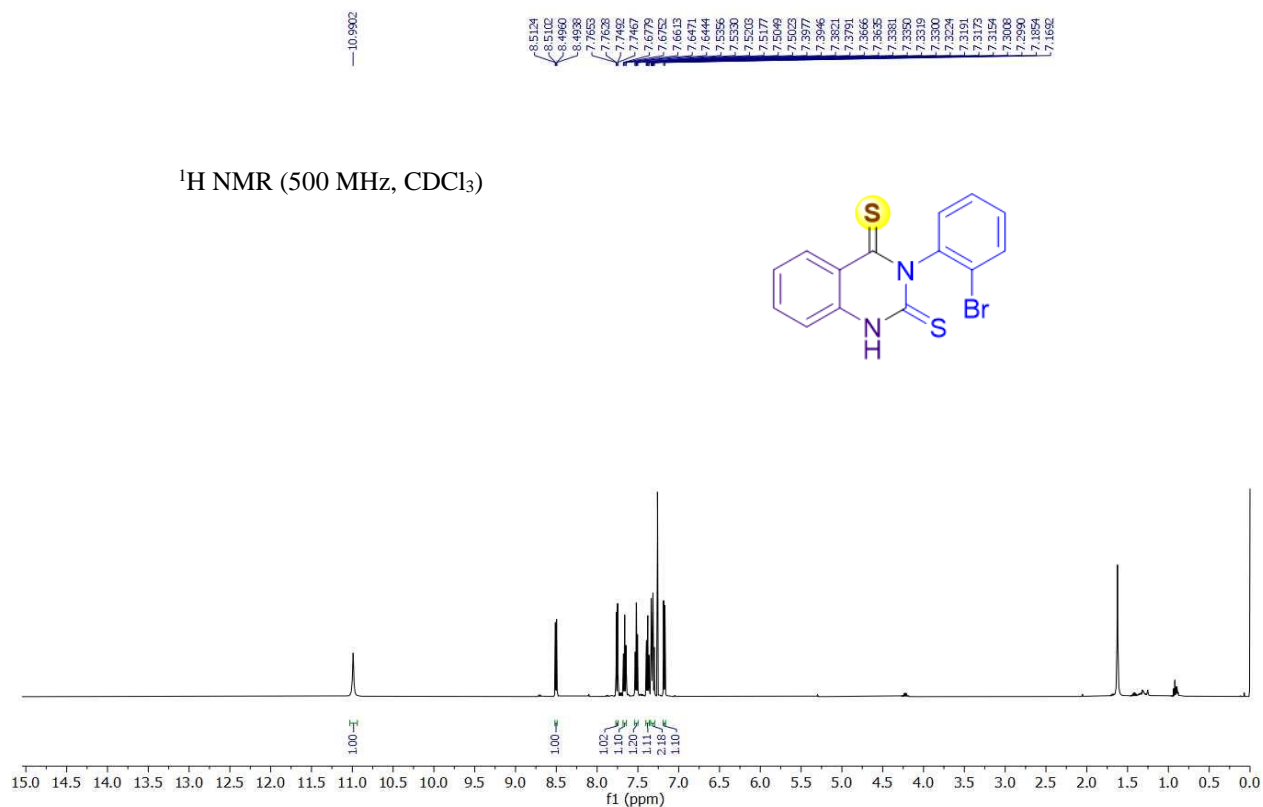
3-(4-Bromophenyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72j)



m

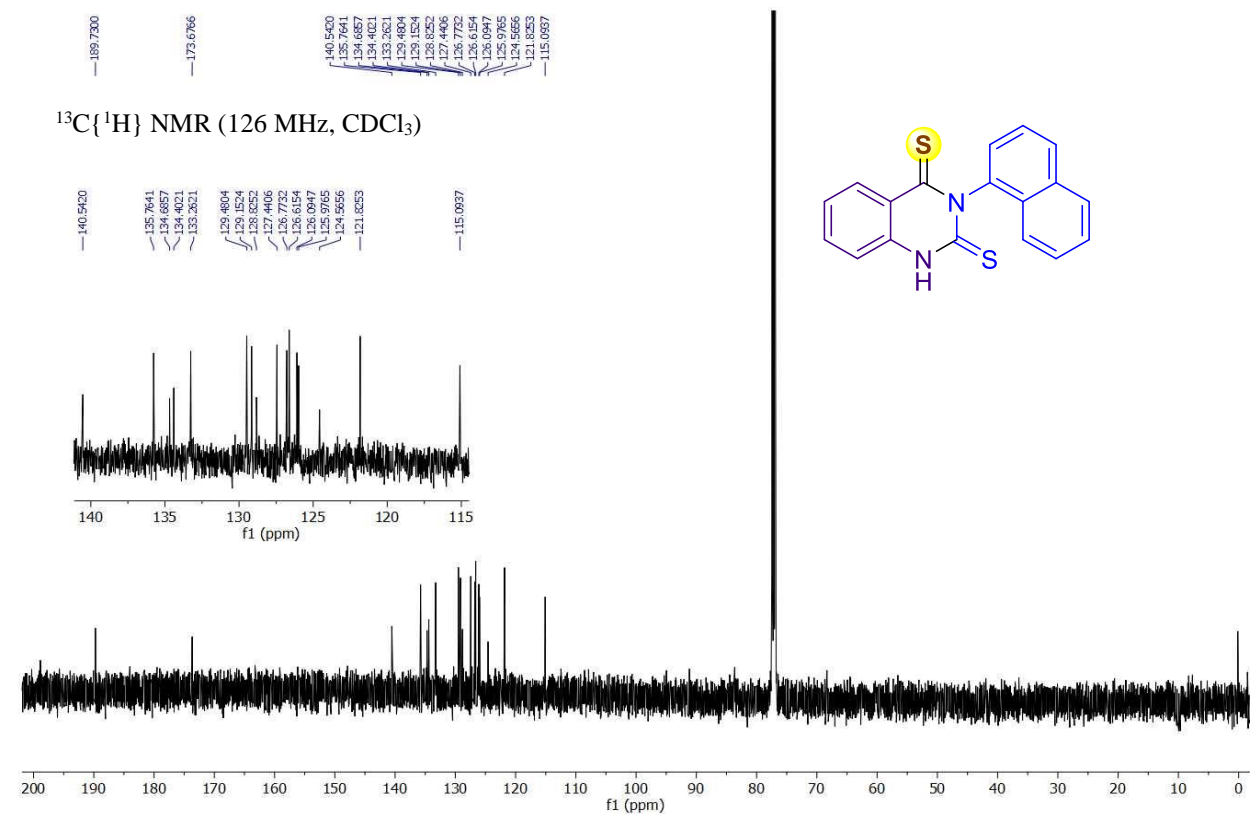
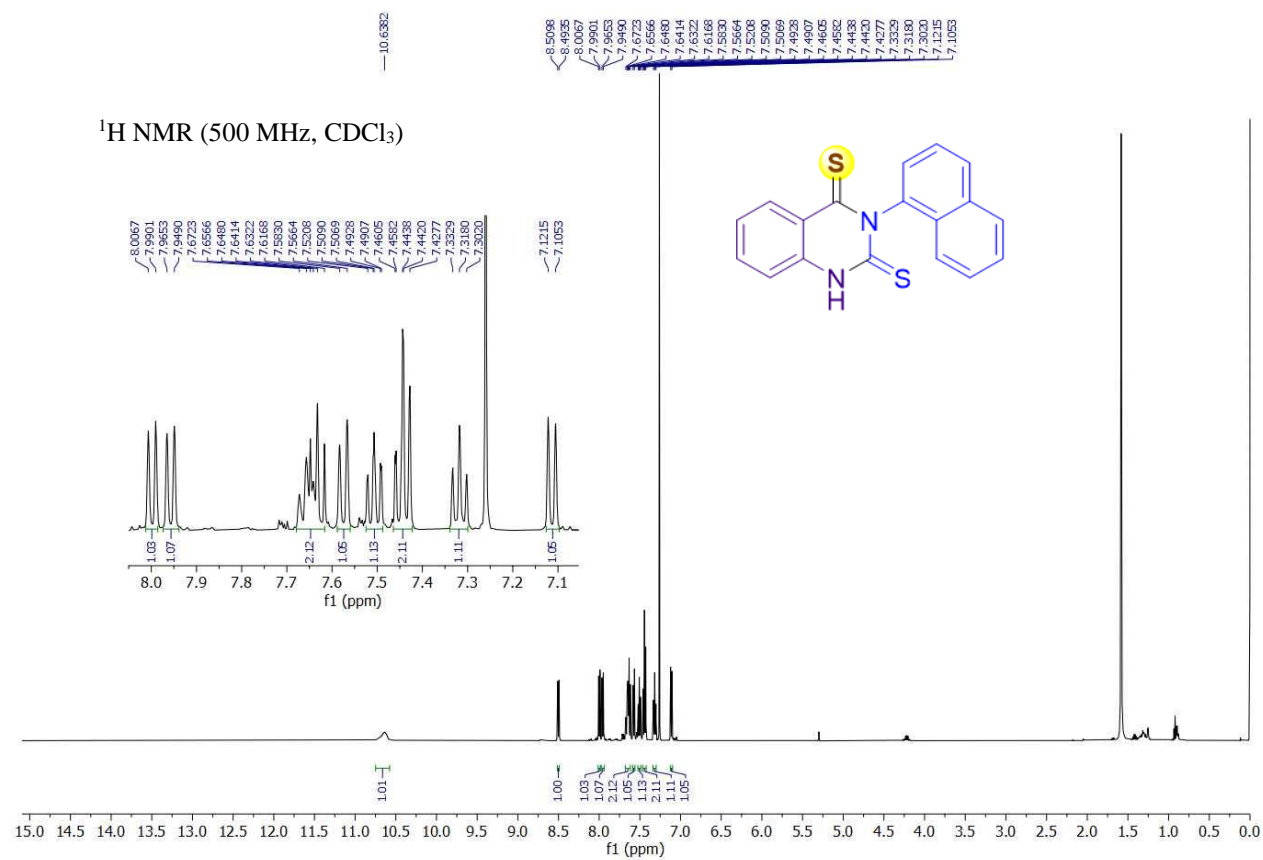
PHỤ LỤC 11

3-(2-Bromophenyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72k)



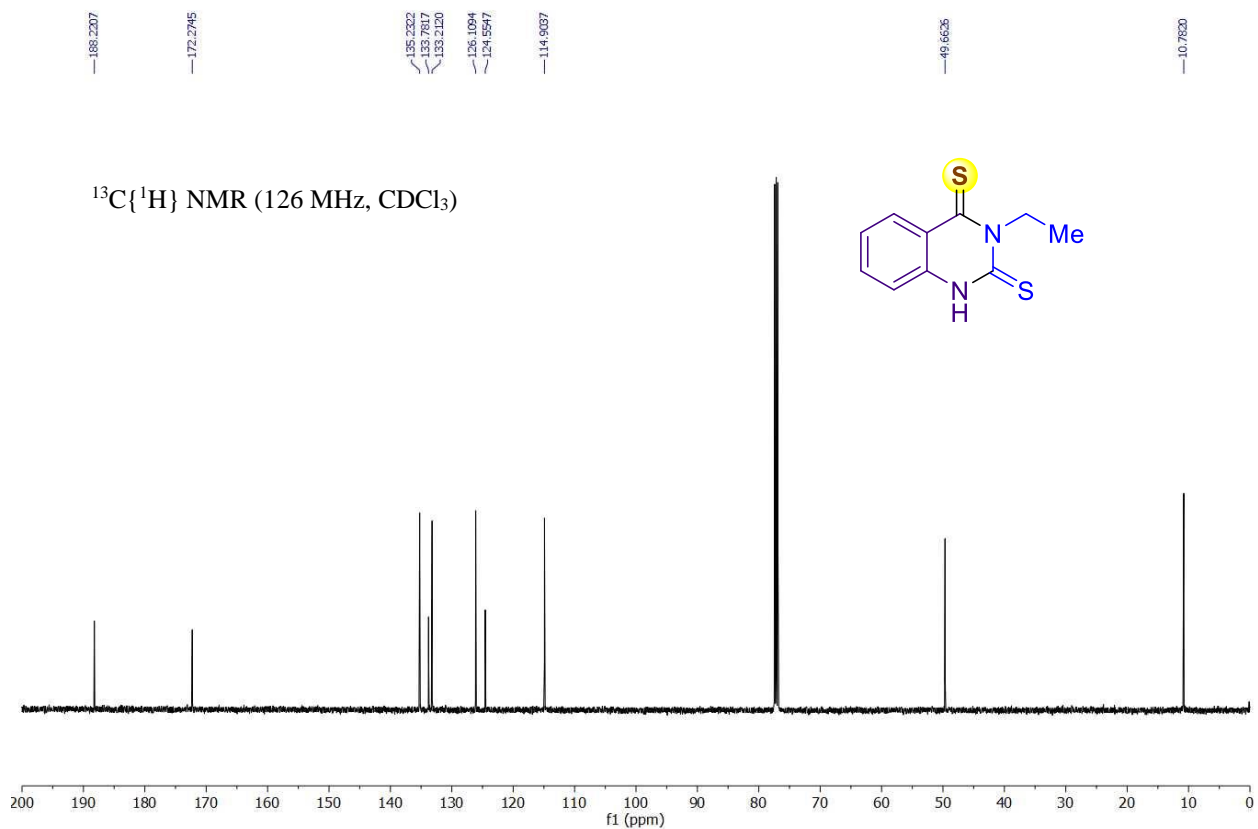
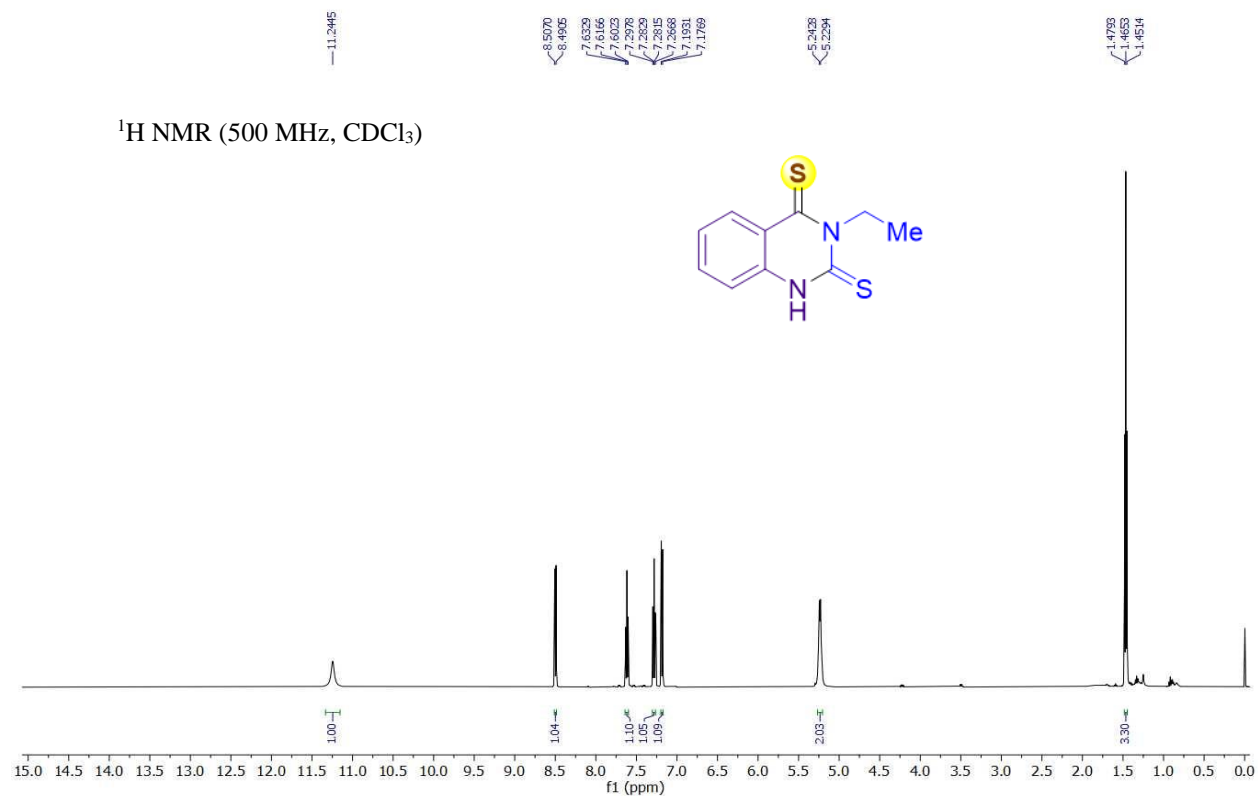
PHỤ LỤC 12

3-(Naphthalen-1-yl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72l)



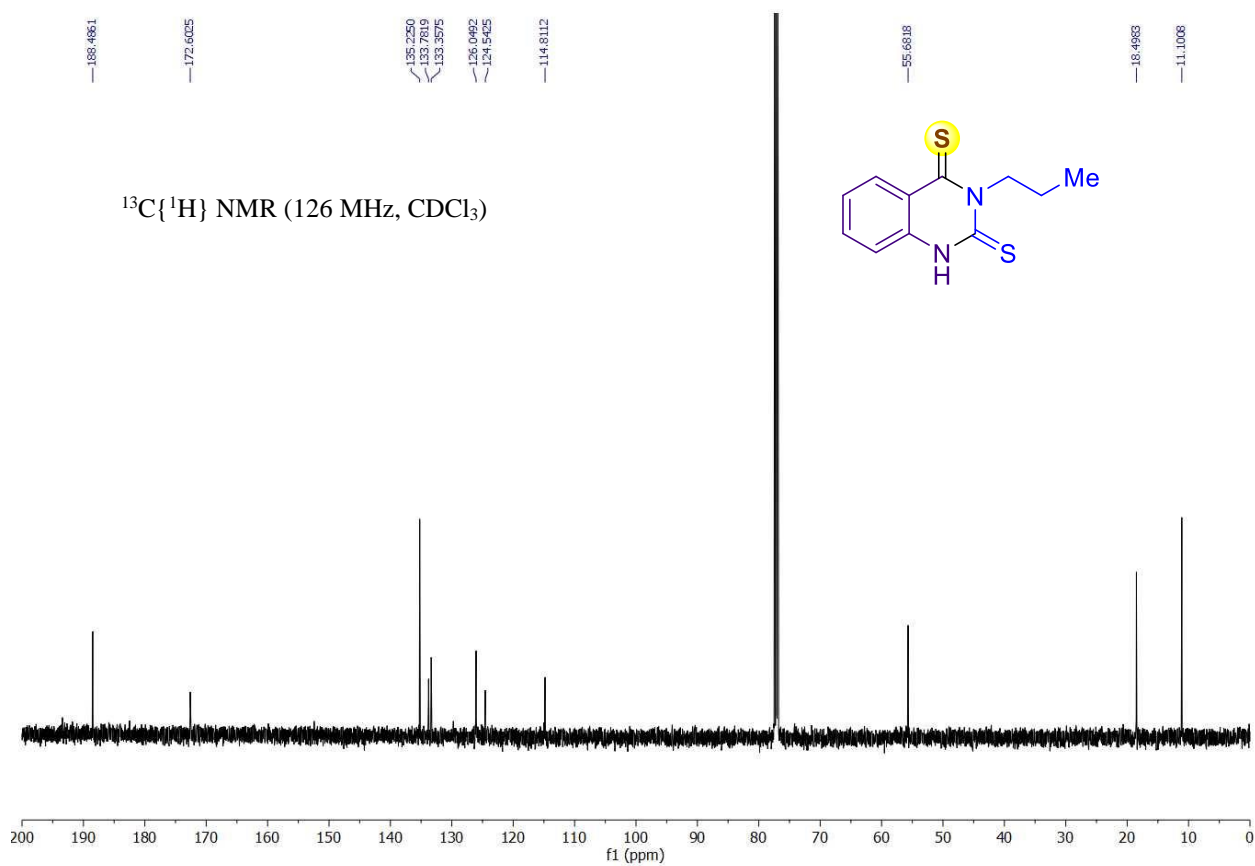
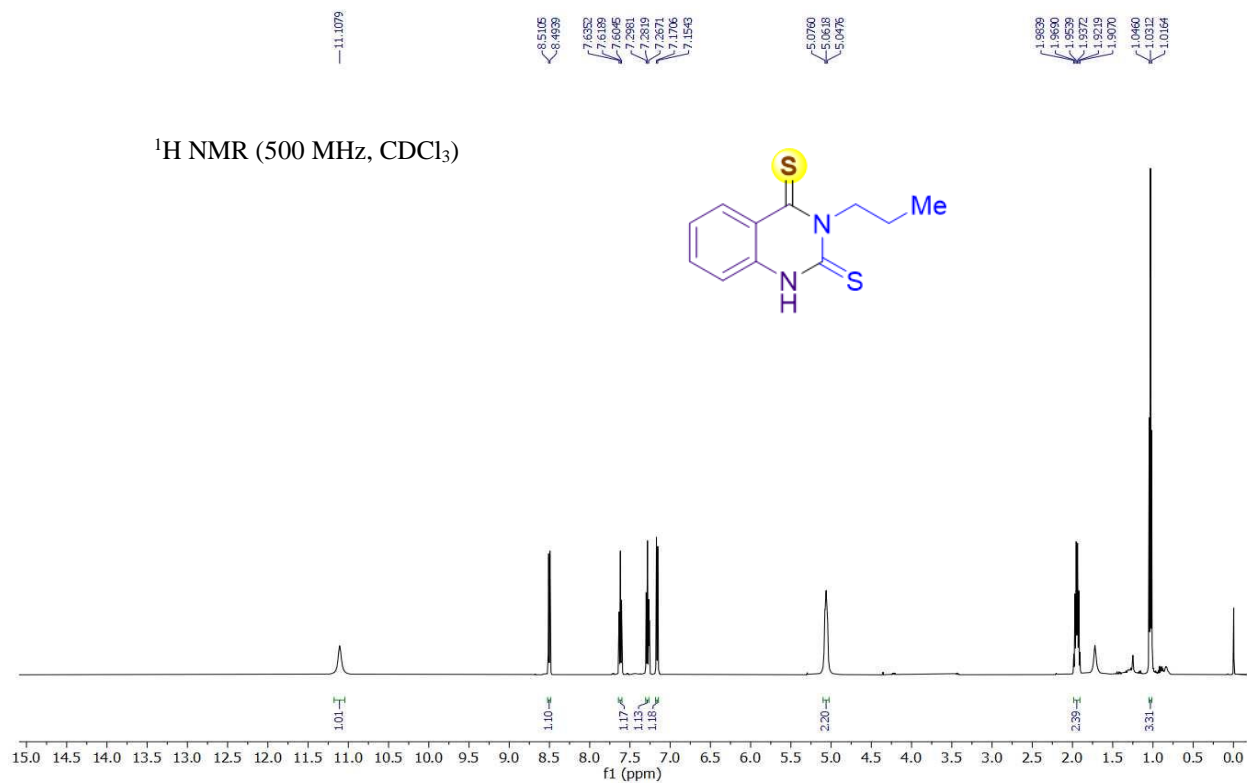
PHỤ LỤC 13

3-Ethylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72m)



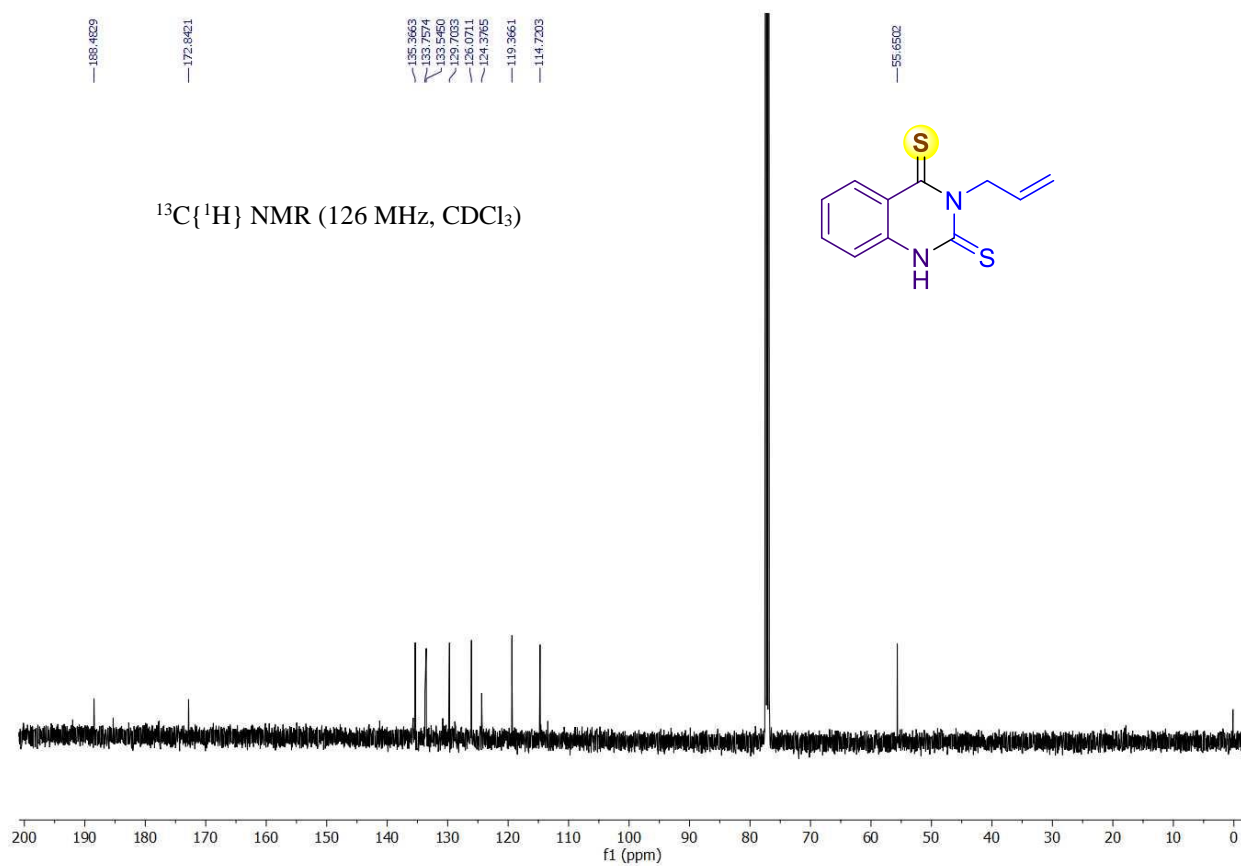
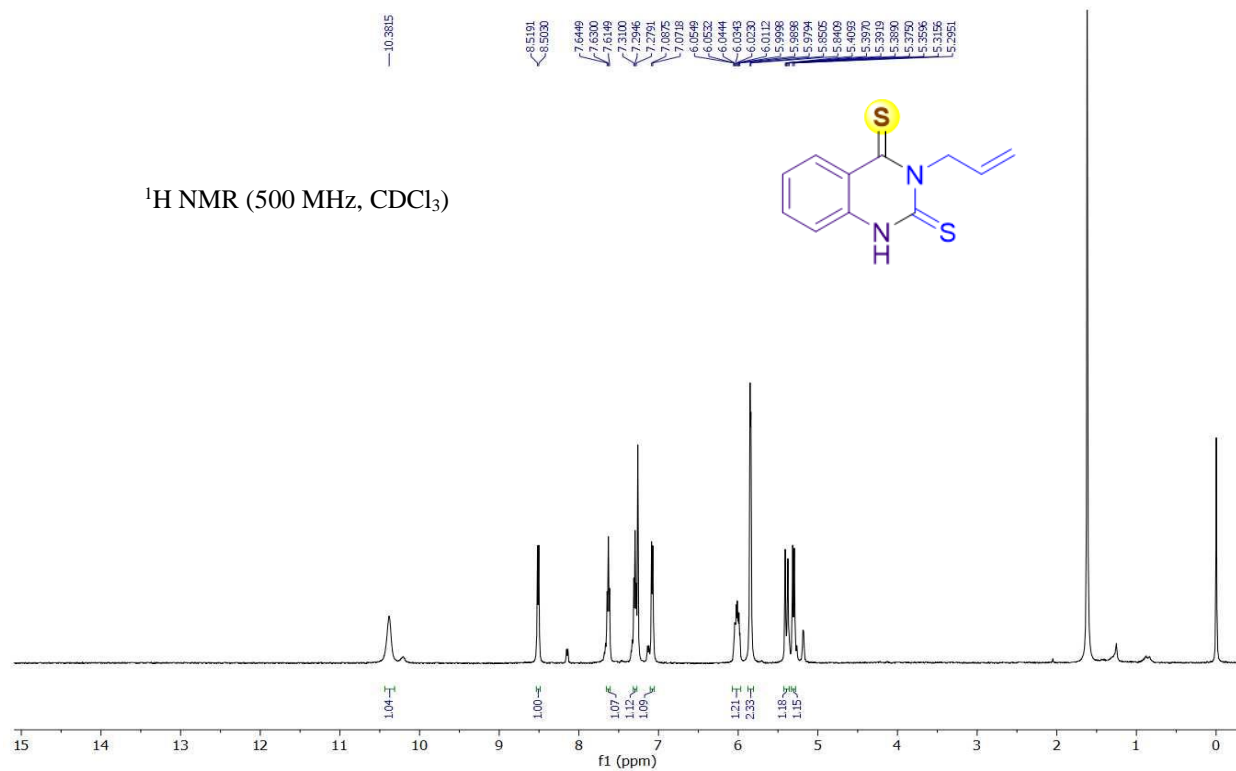
PHỤ LỤC 14

3-Propylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72n)



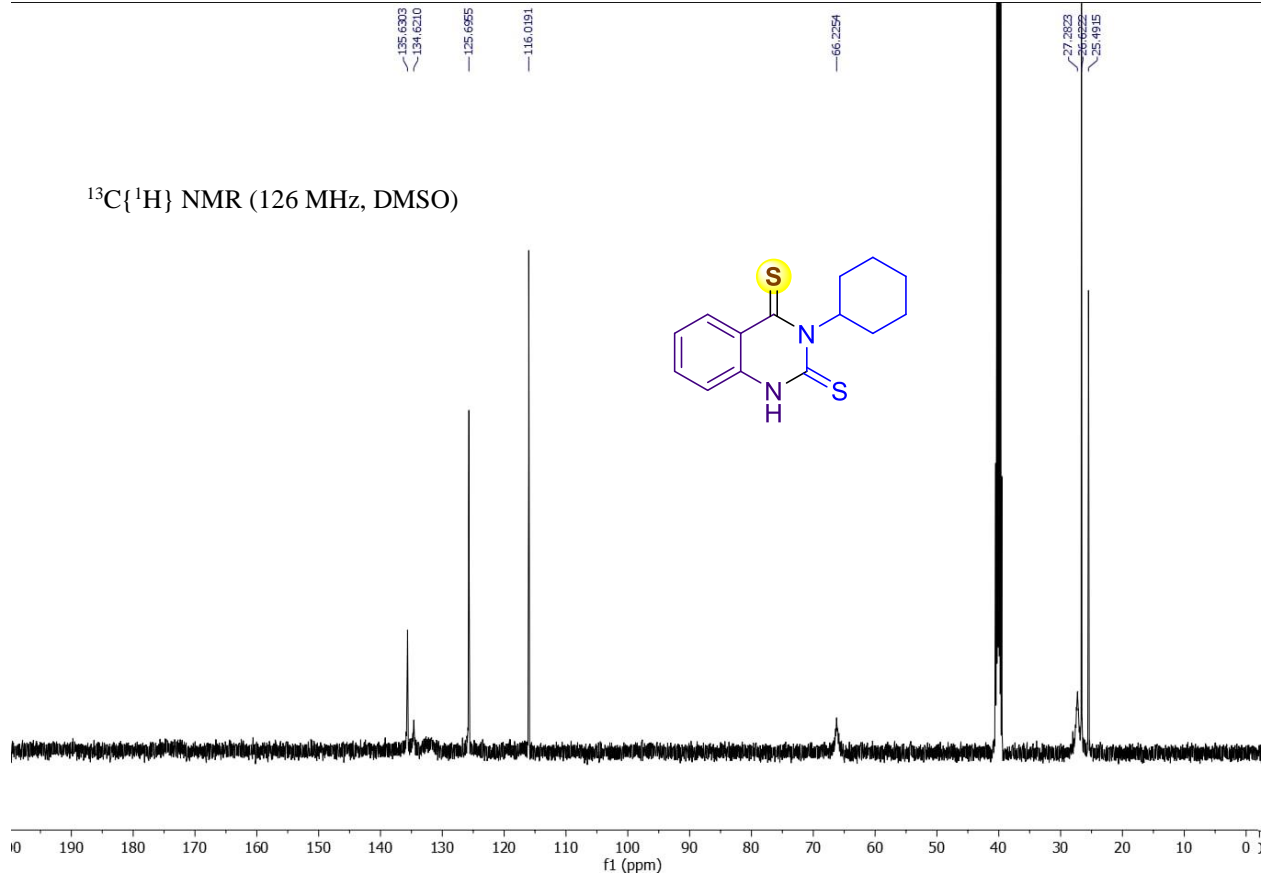
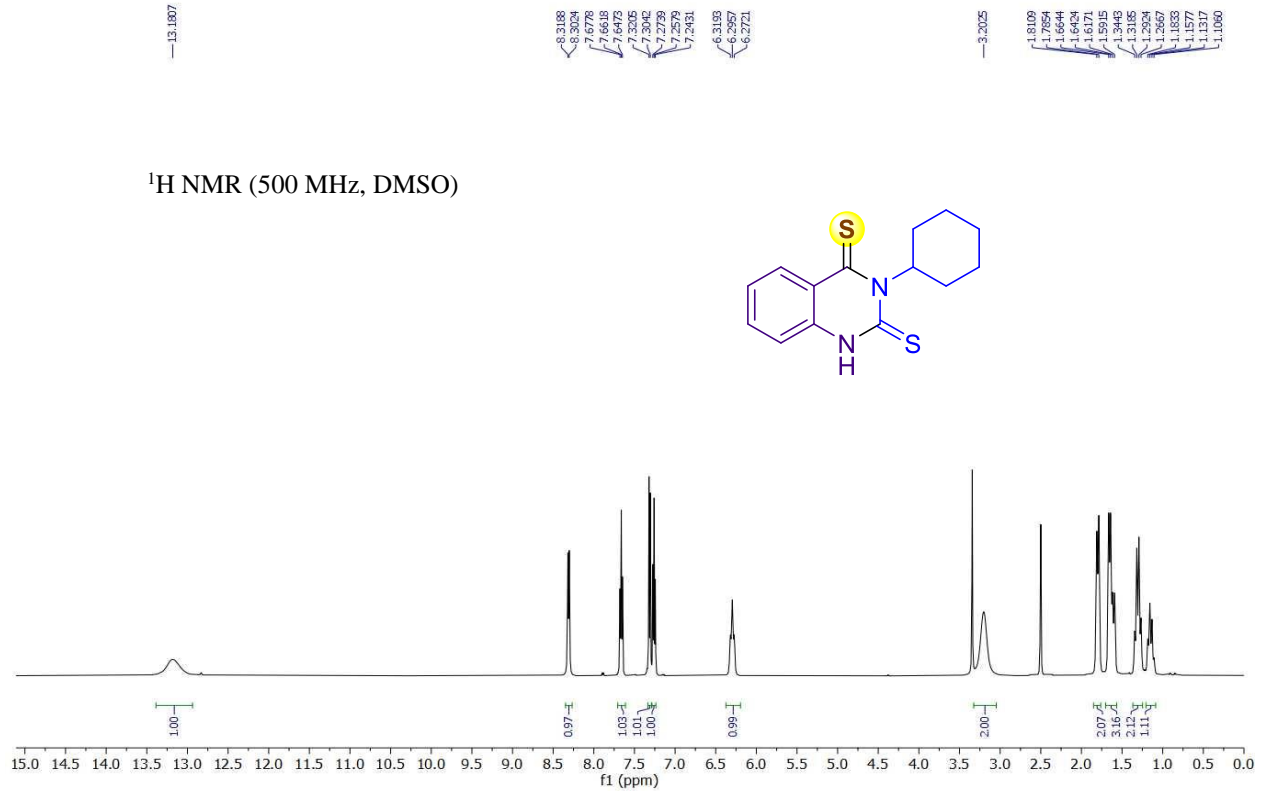
PHỤ LỤC 15

3-Allylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72o)



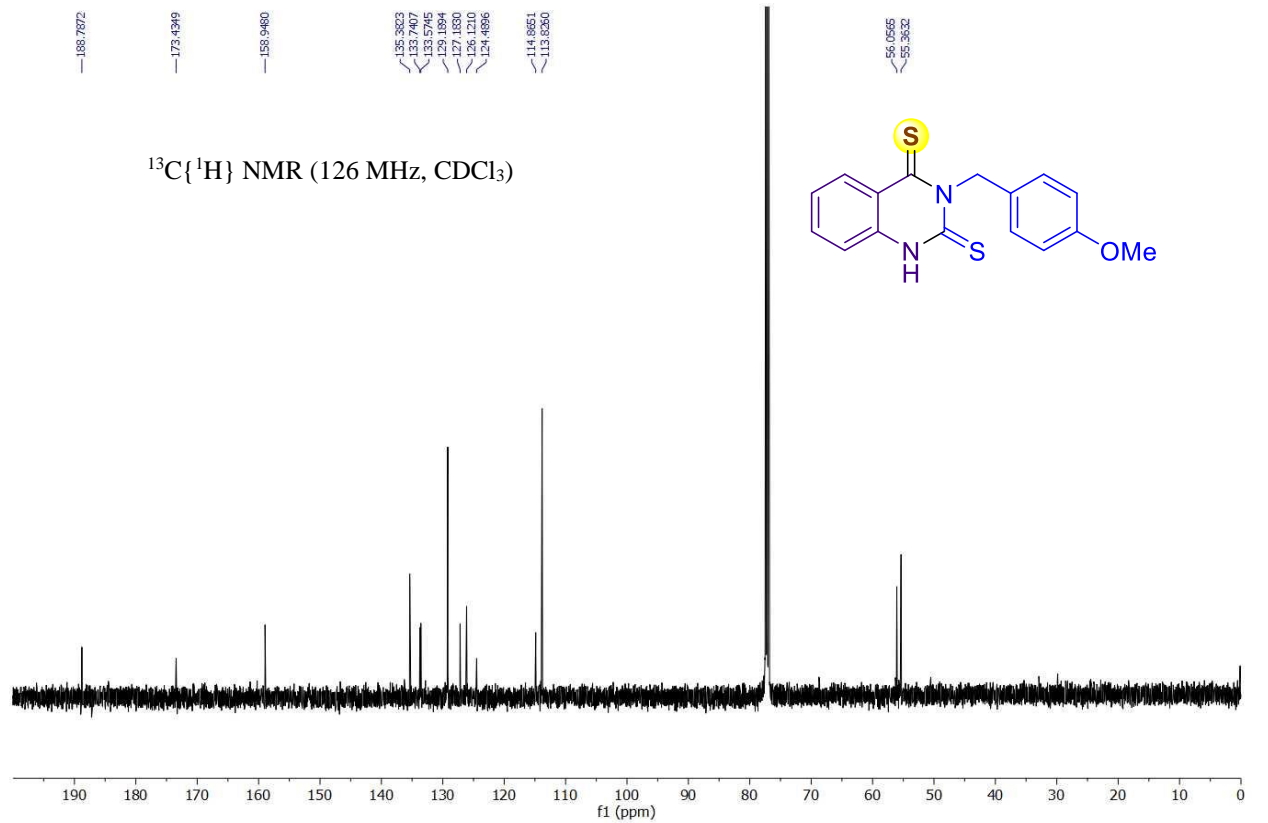
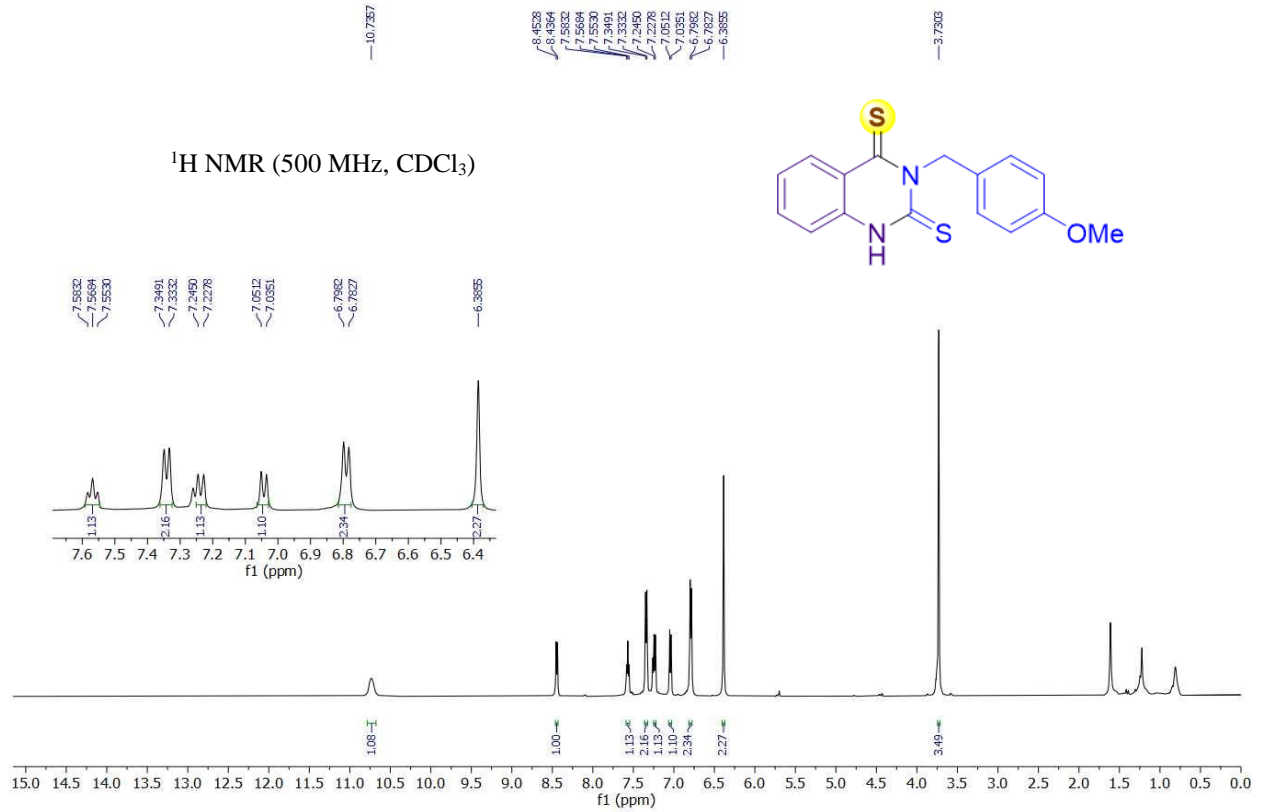
PHỤ LỤC 16

3-Cyclohexylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72p)



PHỤ LỤC 17

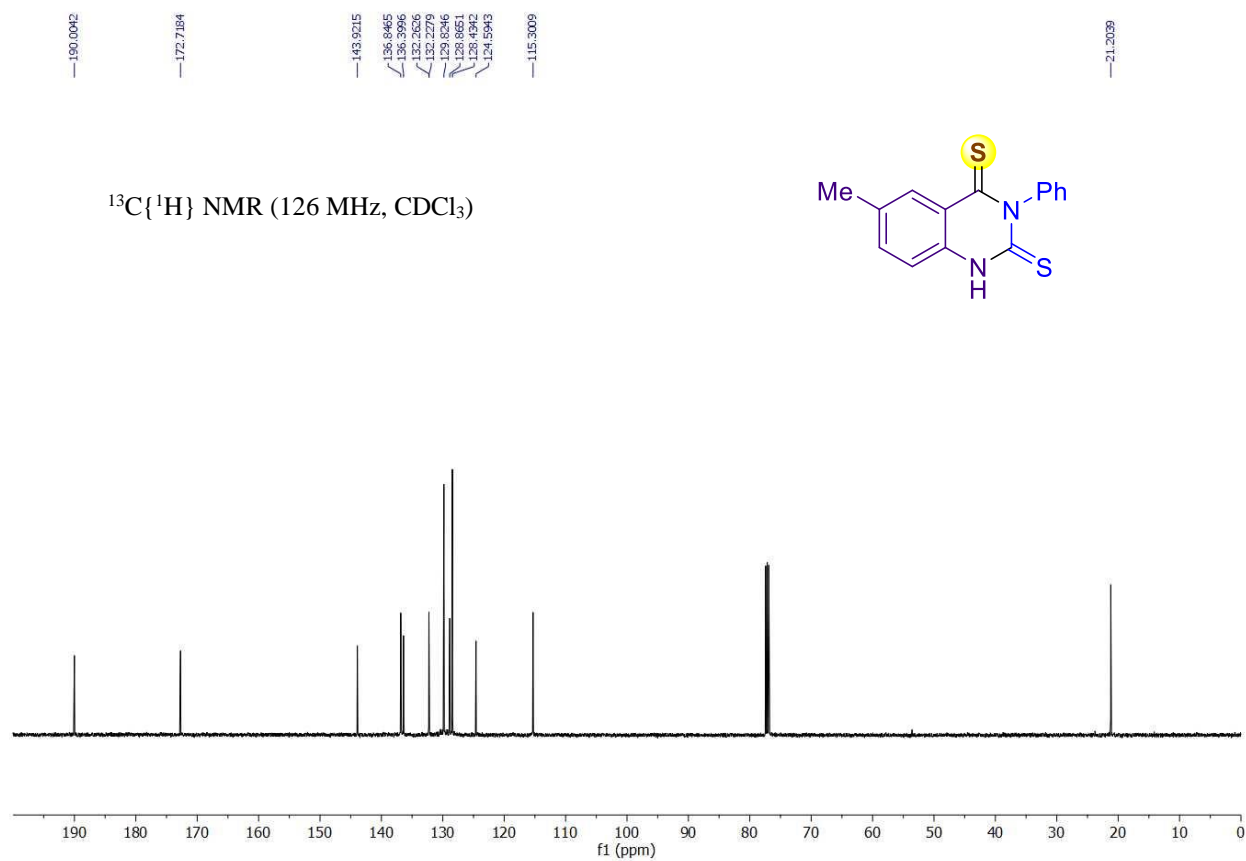
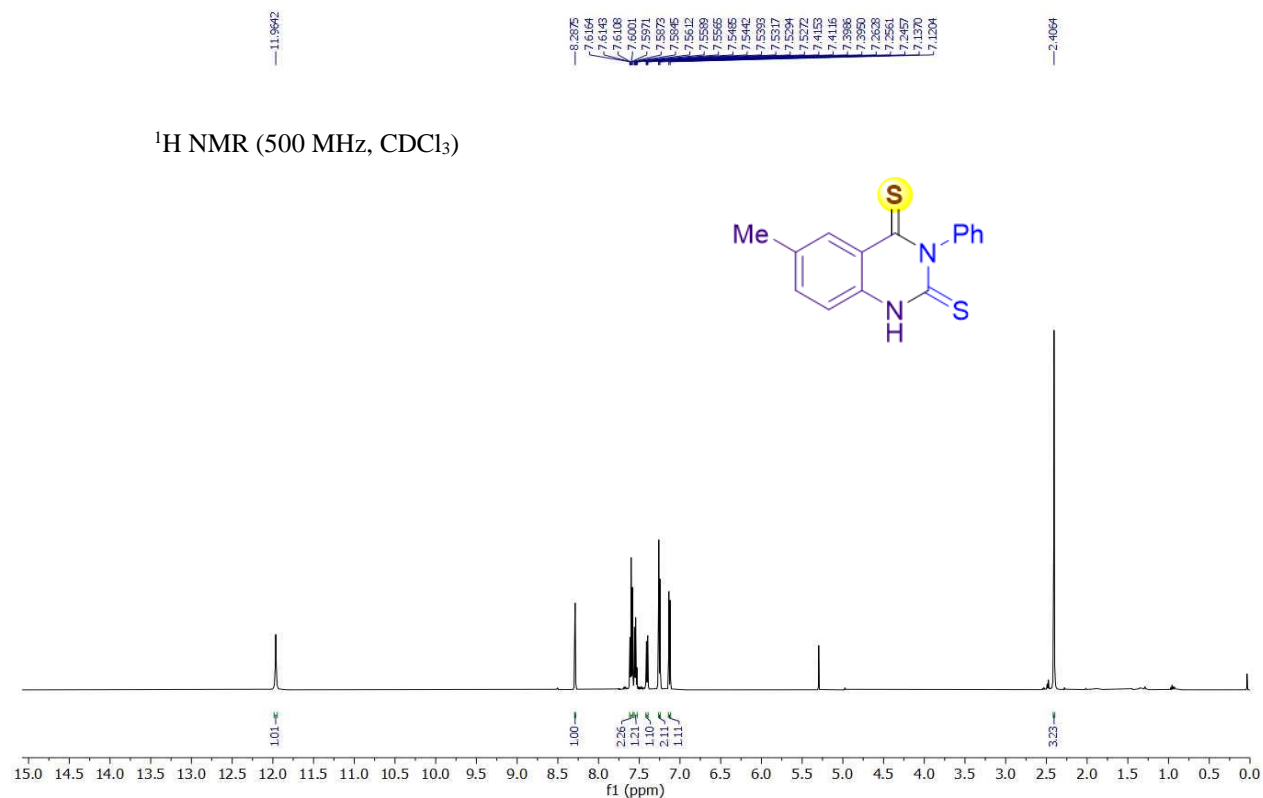
3-(4-Methoxybenzyl)quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72q)



t

PHỤ LỤC 18

6-Methyl-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72r)

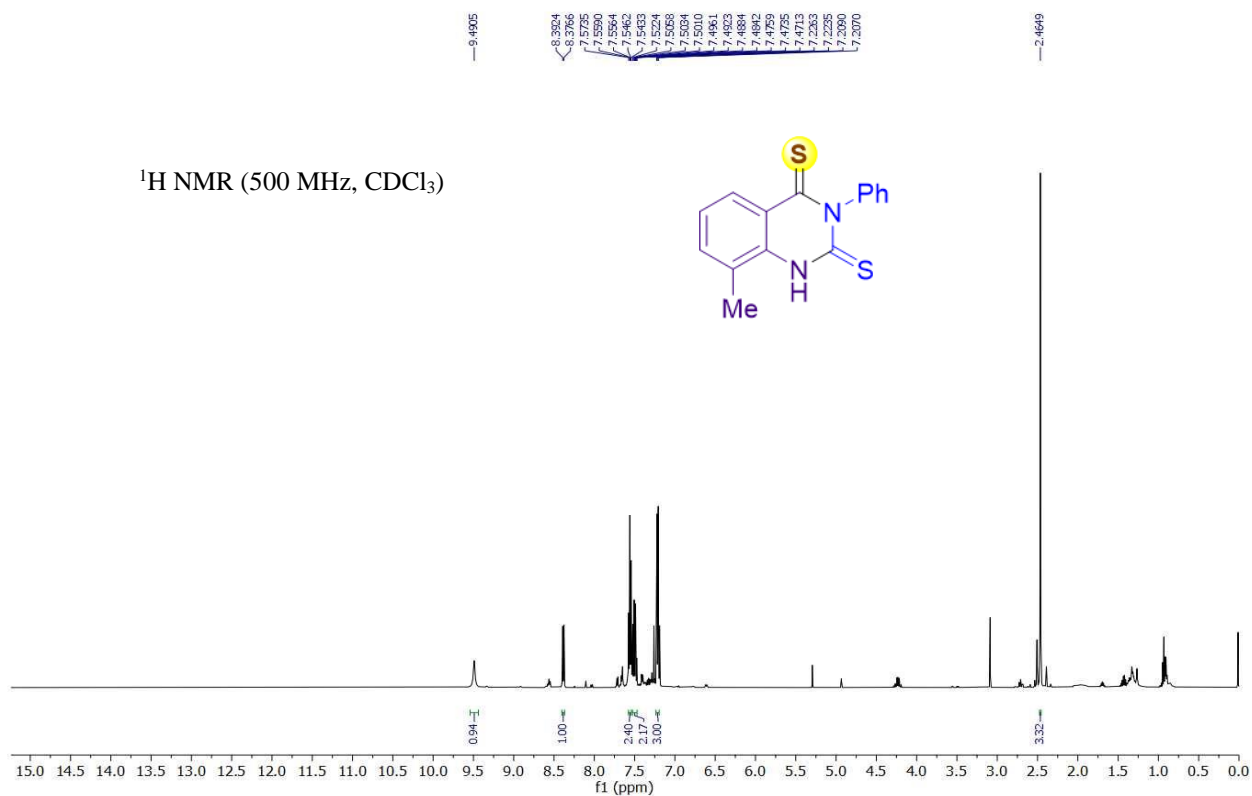


u

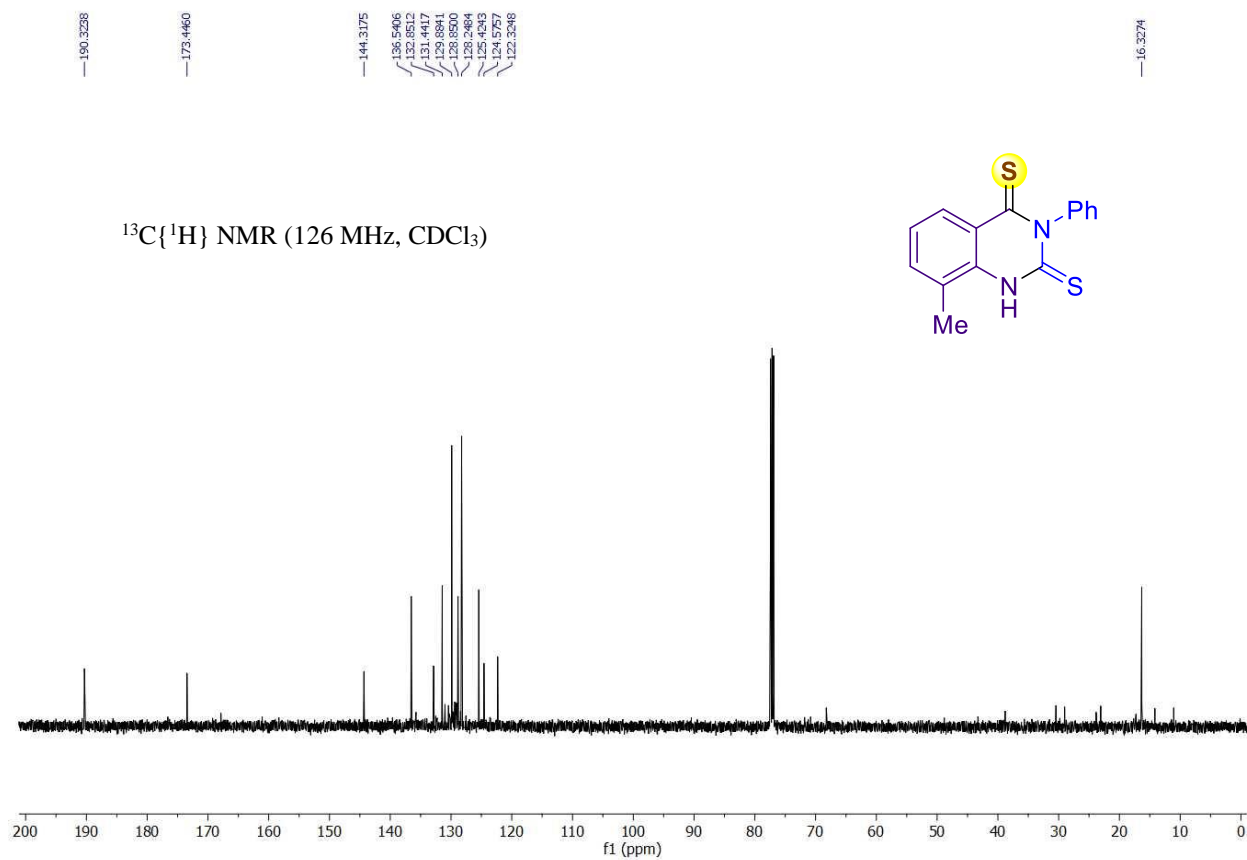
PHỤ LỤC 19

8-Methyl-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72s)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

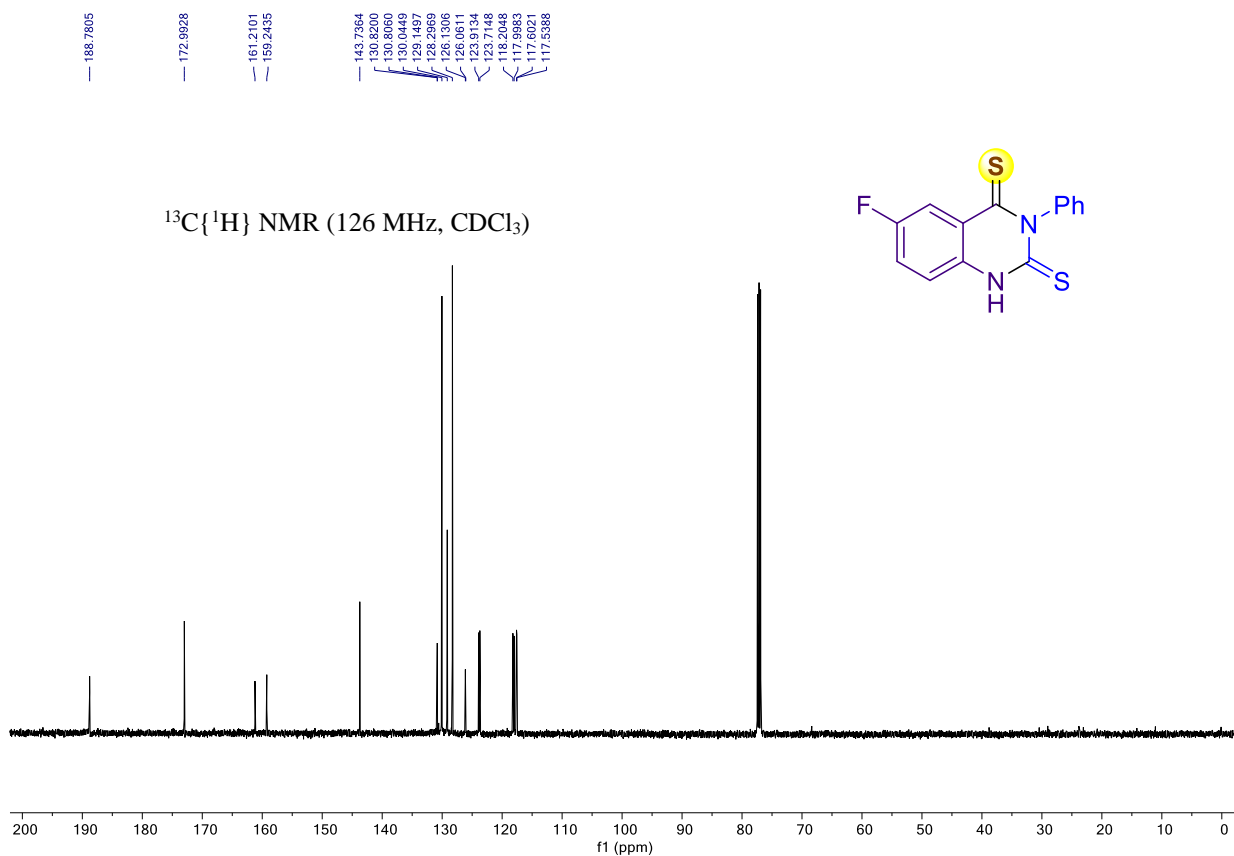
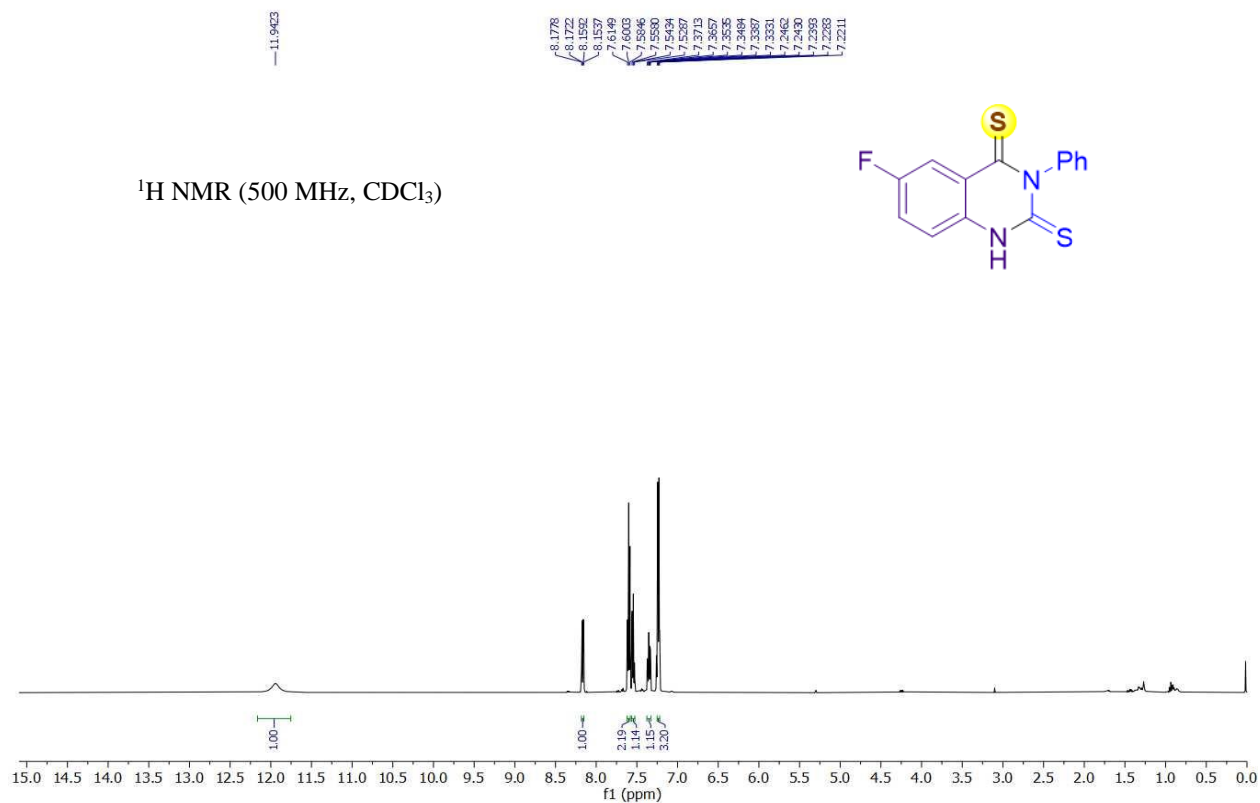


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3)



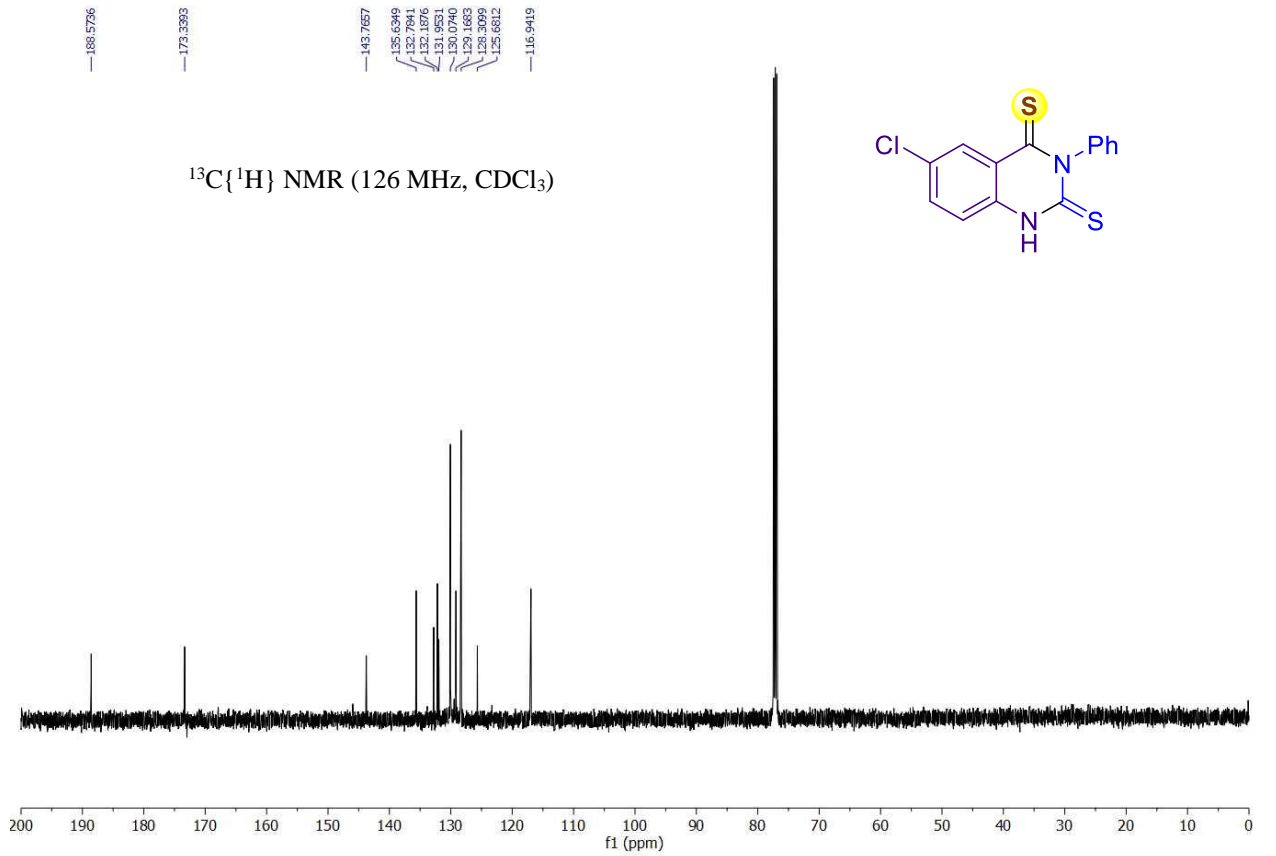
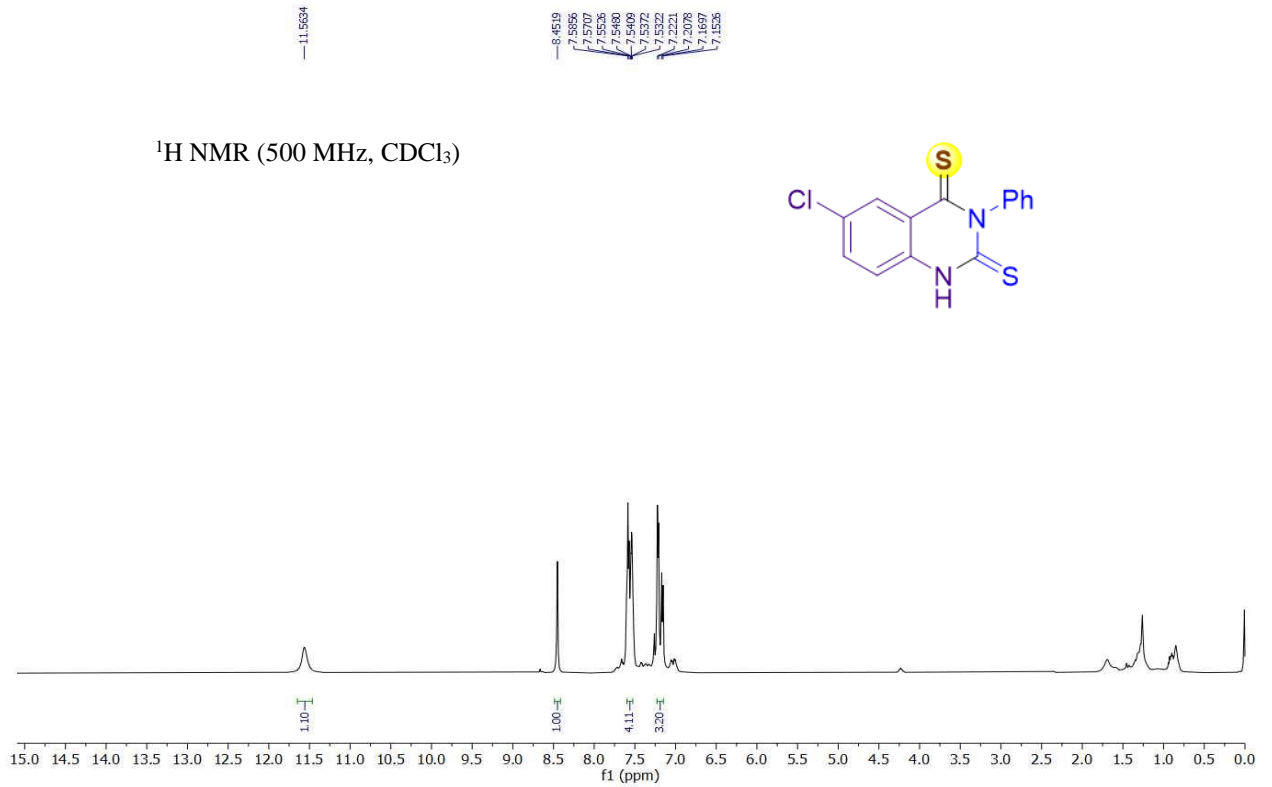
PHỤ LỤC 20

6-Fluoro-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72t)



PHỤ LỤC 21

6-Chloro-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72u)

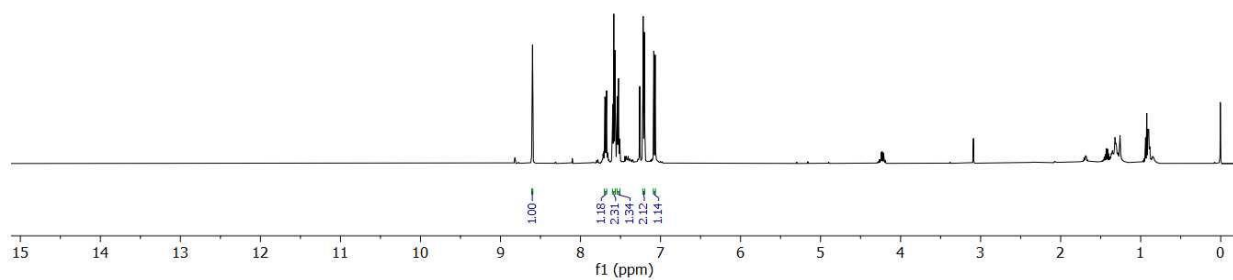
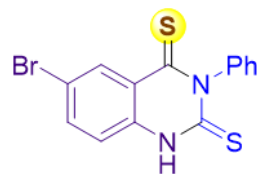


PHỤ LỤC 22

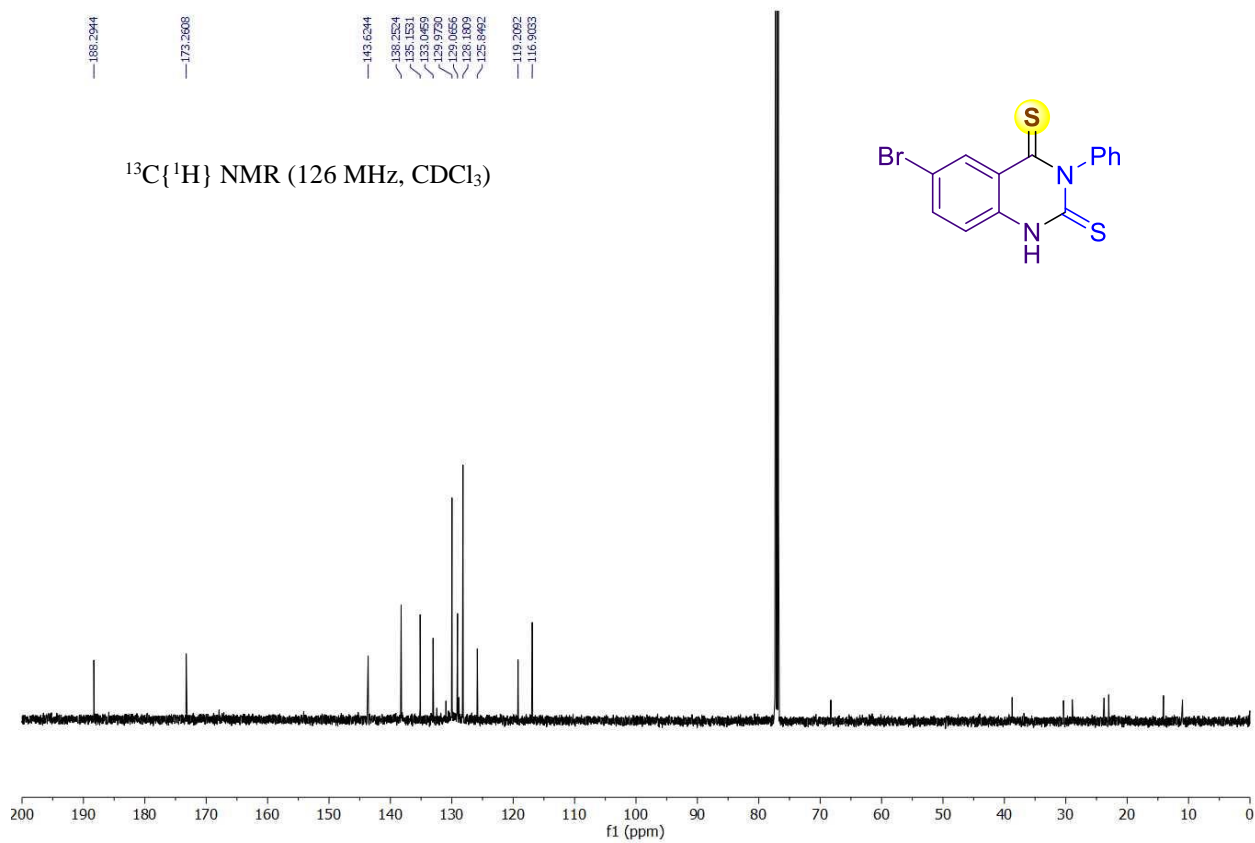
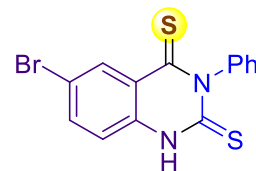
6-Bromo-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72v)

8.6041
8.5999
7.6957
7.6914
7.6784
7.6741
7.6697
7.5837
7.5891
7.5900
7.5255
7.5205
7.2169
7.2020
7.0838
7.0666

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

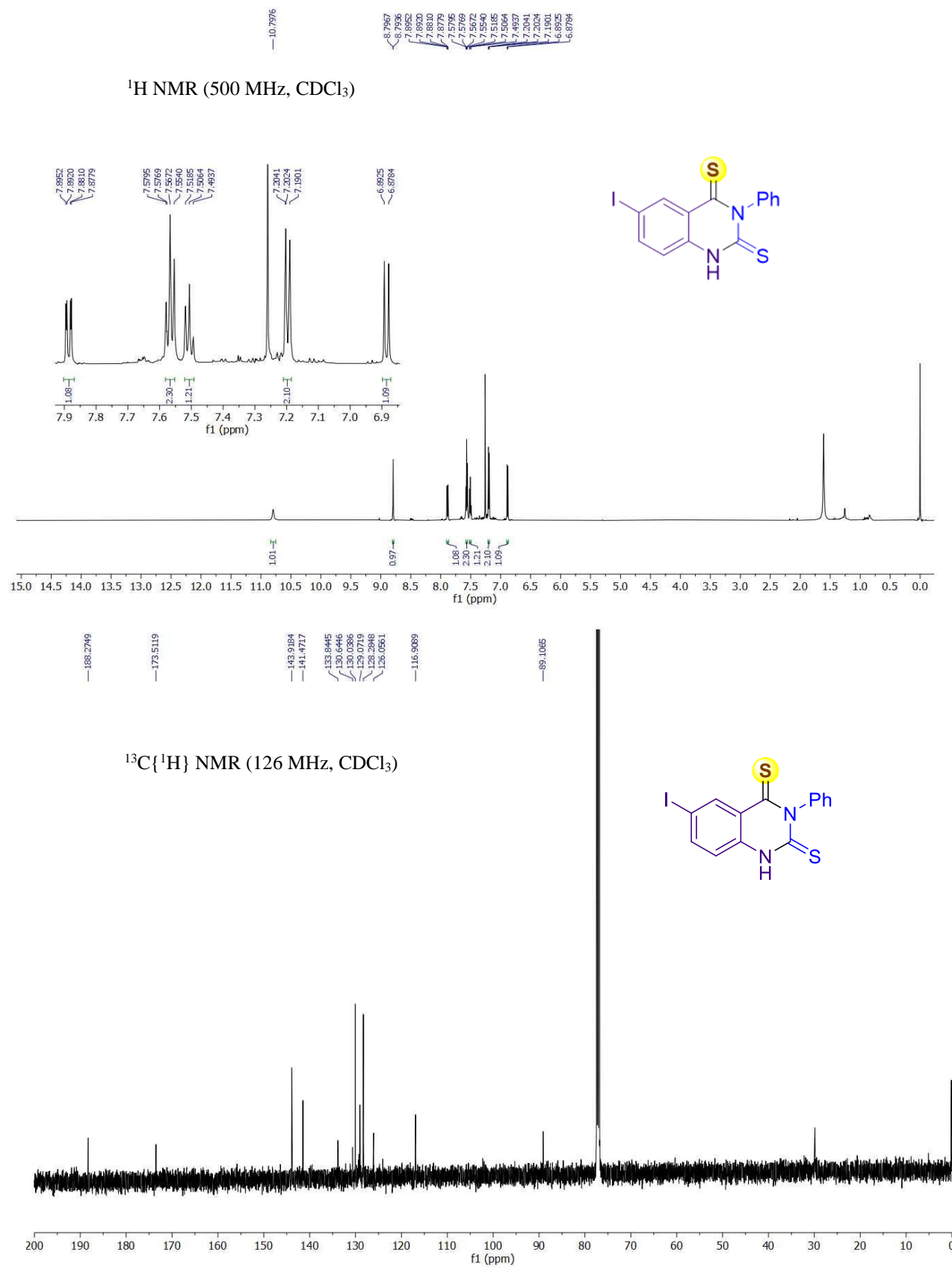


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3)



PHỤ LỤC 23

6-Iodo-3-phenylquinazoline-2,4(1H,3H)-dithione (72w)



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dan Wang and Feng Gao, 2013, Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities, *Chemistry Central Journal* 2013, 7:95.
2. Tania Castañoa, Huanchen Wangb, Nuria E. Campilloa, Sara Ballesterc, Coral González Garcíac, Javier Hernándezc, Concepción Péreza, Jimena Cuencad, Ana Pérez-Castillod, Ana Martíneza, Oscar Huertase, José Luis Gelpí f , F. Javier Luquee, Hengming Keb, and Carmen Gil*,a, 2009, Synthesis, Structural Analysis, and Biological Evaluation of Thioxoquinazoline Derivatives as Phosphodiesterase 7 Inhibitors, *ChemMedChem*. 2009 May ; 4(5): 866–876. doi:10.1002/cmdc.200900043.
3. Peng Li, Ying Liu, Hua Yang*, Hong-Min Liu**,2021, Design, synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship study of quinazolin-4(3H)-one derivatives as novel USP7 inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry* 216 (2021) 113291.
4. V. Alagarsamy, K. Chitra, G. Saravanan, V.R. Solomon, M.T. Sulthana, B. Narendhar,2018, An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments, *European Journal of Medicinal Chemistry*.
5. Prashant S. Auti, Ginson George and Atish T. Paul, 2020, Recent advances in the pharmacological diversification of quinazoline/quinazolinone hybrids.
6. Matthias Scheffler, Paola Di Gion, Oxana Doroshenko, Jurgen Wolf and Uwe Fuhr,2011, Clinical Pharmacokinetics of Tyrosine Kinase Inhibitors focus on 4- Anilinoquinazolines, *Clin Pharmacokinet* 50, 371–403.
7. Liu, D.; Luan, T.; Kong, J.; Zhang, Y.; Wang, H.-F,2015,Synthesis and Anti- Tumor Activities of 4-Anilinoquinoline Derivatives.
8. Elkamhawy, A.; Son, S.; Lee, H.Y.; El-Maghrabey, M.H.; Hamd, M.A.E.; Alshammari, S.O.; Abdelhameed, A.A.; Alshammari, Q.A.; Abdeen, A.; Ibrahim, S.F.; et al,2023,Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Dynamics Studies of Novel Lapatinib Derivatives. *Pharmaceuticals* page 16-43.
9. D.-D. Li, Y.-P. Hou, W. Wang and H.-L. Zhu,2012, Exploration of Chemical Space Based on 4-Anilinoquinazoline,page 871-892.

10. Jahangir Alam, Ozair Alam, Mohd Javed Naim, Perwaiz Alam, 2015, A review: Recent investigations on Quinazoline, page 1656-1664.
11. Zayed, M.F, 2022, Medicinal Chemistry of Quinazolines as Analgesic and Anti- Inflammatory Agents. ChemEngineering , 6, 94.
12. Li Z, Zhao L, Bian Y, Li Y, Qu J, Song F, 2022, The Antibacterial Activity of Quinazoline and Quinazolinone Hybrids. Curr Top Med Chem. 2022;22(12) page 1035-1044.
13. Zayed, M.F ,2023, Medicinal Chemistry of Quinazolines as Anticancer Agents Targeting Tyrosine Kinases. Sci. Pharm. 2023, 91, 18, page 1-34.
14. Abbas, Samir & El-Bayouki, Khairy & Basyouni, Wahid, 2016, Utilizing of Isatoic Anhydride in the Syntheses of Various Types of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. Synthetic Communications.
15. Borah B, Swain S, Patat M and Chowhan LR, 2022, Recent advances and prospects in the organocatalytic synthesis of quinazolinones. Front. Chem. 10:991026.
16. Mohammad Asif, 2014, Review Article Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives, Hindawi Publishing Corporation International Journal of Medicinal Chemistry Volume 2014, Article ID 395637, 27 pages.
17. Sulochana Sharma, Kailash Sharma, Sakshi Pathak, Mahendra Kumar and Praveen Kumar Sharma, 2020, Synthesis of Medicinally Important Quinazolines and Their Derivatives: A Review, The Open Medicinal Chemistry Journal, 2020, Volume 14.
18. Professor Satish K. Patil, Desale Mayur Sanjay and Pratik Patil, 2023, STUDY ON QUINAZOLINONE DERIVATIVE AND THEIR PHARMACOLOGICAL ACTIONS, World Journal of Pharmaceutical Research, Vol 12, Issue 12, 2023.
19. More, P.E., More, B.P., Dasewar, V.D. et al, 2023, A Simple and Efficient One- Pot Solvent-Free Synthesis of Quinazoline Derivatives

Catalyzed by Wet Zinc Ferrite in Air Atmosphere. *Russ J Org Chem* 59, 1198–1205.

20. Borah B, Swain S, Patat M and Chowhan LR, 2022, Recent advances and prospects in the organocatalytic synthesis of quinazolinones. *Front. Chem.* 10:991026.

21. Tamatam, R.; Shin, D, 2023, Recent Advances in the Transition-Metal-Free Synthesis of Quinazolines. *Molecules* 28, 3227.

22. Yamamoto Y, Yamakawa C, Nishimura R, Dong C-P, Kodama S, Nomoto A, Ueshima M and Ogawa A, 2022, Metal-Free Synthesis of 2 Substituted Quinazolines via Green Oxidation of o-Aminobenzylamines: Practical Construction of N-Containing Heterocycles Based on a Salicylic Acid-Catalyzed Oxidation System. *Front. Chem.* 9:822841.

23. More, P.E., More, B.P., Dasewar, V.D. et al, 2023, A Simple and Efficient One- Pot Solvent-Free Synthesis of Quinazoline Derivatives Catalyzed by Wet Zinc Ferrite in Air Atmosphere. *Russ J Org Chem* 59, 1198–1205.

24. Bharat Singh, Ram Avtar Sharma, 2013, Anti-inflammatory and antimicrobial properties of pyrroloquinazoline alkaloids from *Adhatoda vasica* Nees, *Phytomedicine* (2013), 1-5.

25. Poonam Khandelwal a, * *, Barkha Darra Wadhvani a, Ravindra Singh Rao a, Deepak Mali a, Pooja Vyas a, Tarun Kumar a, Rashmy Nair b, *, 2024, Exploring the pharmacological and chemical aspects of pyrroloquinazoline derivatives in *Adhatoda vasica*, *Heliyon*, Volume 10, Issue 4, e25727.

26. Tao Zhang 1, Shanna Qu 2, Qi Shi 3, Dalin He 3 and Xunbo Jin 1, *, 2014, Evodiamine Induces Apoptosis and Enhances TRAIL-Induced Apoptosis in Human Bladder Cancer Cells through mTOR/S6K1-Mediated Downregulation of Mcl-1, *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 14, 3154-3171.

27. Hui Yu 1,2, Hongwei Jin 3, Wuzhuang Gong 4, Zhanli Wang 4, * and Huaping Liang 1, *, 2013, Pharmacological Actions of Multi-Target-Directed Evodiamine, *Molecules* 2013, 18, 1826-1843.

28. Kobayashi, Y.; Nakano, Y.; Kizaki, M.; Hoshikuma, K.; Yokoo, Y.; Kamiya, T.; 2001, Capsaicin-like anti-obese activities of evodiamine from

fruits of *Evodia rutaecarpa*, a vanilloid receptor agonist, *Planta Med.* 2001, 67, 628–633.

29. Chiou, W.F.; Liao, J.F.; Chen, C.F, 1996, Comparative study on vasodilatory effects of three quinazoline alkaloids isolated from *Evodia rutaecarpa*. *J. Nat. Prod.* 1996, 59, 374–378

30. Marambaud, P.; Zhao, H.; Davies, P..2005, Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 37377–37382.

31. Gao, J.-Y.; Chang, C.-S.; Lien, J.-C.; Chen, T.-W.; Hu, J.-L.; Weng, J.-R,2021, Synthetic Tryptanthrin Derivatives Induce Cell Cycle Arrest and Apoptosis via Akt and MAPKs in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Biomedicines* 2021, 9, 1527.

32. Xuemei Liao¹, Xuelin Zhou², Nai-ki Mak³, Kwok-nam Leung^{1*},2013, Tryptanthrin Inhibits Angiogenesis by Targeting the VEGFR2-Mediated ERK1/2 Signalling Pathway, *PLOS ONE*, Volume 8, Issue 12, e82294.

33. Shagufta* and Irshad Ahmad*,2017, AN INSIGHT ON THERAPEUTIC POTENTIAL OF QUINAZOLINE DERIVATIVES AS ANTICANCER AGENTS, *Med. Chem. Commun.*, 2017.

34. Abualassal, Q.; Abudayeh, Z.; Sirhan, A.; Mkia, A, 2025, Exploring Quinazoline as a Scaffold for Developing Novel Therapeutics in Alzheimer's Disease. *Molecules* 2025, 30, 555.

35. S.N. Murthy Boddapati a, d, Hari Babu Bollikolla b,f,*, K Geetha Bhavani c, Harshdeep Singh Saini e, Navudu Ramesh b, Sreekantha Babu Jonnalagadda a,1,*,2023, Advances in synthesis and biological activities of quinazoline scaffold analogues: A review, *Arabian Journal of Chemistry* (2023) 16, 105190.

36. Wei Xu,[†] Yibao Jin,[‡] Hongxia Liu,[‡] Yuyang Jiang,[‡] and and Hua Fu*,[†], 2010, Copper-Catalyzed Domino Synthesis of Quinazolinones via Ullmann-Type Coupling and Aerobic Oxidative C-H Amidation, *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 6, 2011.

37. Samir Y. Abbas, Khairy A. M. El-Bayouki & Wahid M. Basyouni (2016) Utilization of isatoic anhydride in the syntheses of various types of

quinazoline and quinazolinone derivatives, *Synthetic Communications*, 46:12, 993-1035.

38. Mahdavi, M., Hassanzadeh, R., Soheilizad, M., Golshani, S., Moghimi, S., Firoozpour, L., Shafiee, A., Foroumadi, A., 2016, A novel and efficient synthesis of 2-substituted quinazolin-4(3H)-ones by the reaction of (het)arylmethanamines with isatoic anhydride, *Tetrahedron Letters* (2016).

39. Fei Ji, a, b Mei-fang Lv, a, b Wen-bin Yi, a Chun Caia*, 2014, One-pot Synthesis of 2-Amino-4(3H)-Quinazolinones via Ring-opening of Isatoic anhydride and Palladium-catalyzed Oxidative Isocyanideinsertion, *C. Cai, Org. Biomol. Chem.*, 2014.

40. Lv, X.; Lv, L.; Li, S.; Ding, C.; Yang, B.; Ma, C., 2023, A Direct Method for Synthesis of Quinoxalines and Quinazolinones Using Epoxides as Alkyl Precursor. *Molecules* 2023, 28, 7391.

41. Jatangi Nagesh and Palakodety Radha Krishna, 2019, I₂-Catalyzed Oxidative Synthesis of *N*,4-Disubstituted Quinazolines and Quinazoline Oxides, *Org. Biomol. Chem.*, 2019.

42. Patrick A. PleÅ,*,² Tim P. Green,³ Laurent F. Hennequin,² Jon Curwen,³ Michael Fennell,³ Jack Allen,³ Christine Lambert-van der Brempt,² and Gerard Costello³, 2004, Discovery of a New Class of Anilinoquinazoline Inhibitors with High Affinity and Specificity for the Tyrosine Kinase Domain of c-Src, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 871-887

43. Hess, H.-J.; Cronin, T. H.; Scriabine, A. *J. Med. Chem.* 1968,11, 130–138.

44. Ghadamali Khodarahmia,^{a,b} Elham Jafaria, Gholamhossein Hakimelahia,^c Daryoush Abedid, Marzieh Rahmani Khajoueia and Farshid Hassanzadeha,^b 2012, *Synthesis of Some New Quinazolinone Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activities, Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2012), 11 (3): 789-797.

45. P.R. VIJAI ANAND*, K. SURESH KUMAR, R. SIVAKUMAR, W.D. SAM SOLOMON and K.N. JAYAVEERA†, 2009, Synthesis of Quinazoline Derivatives and their Biological Activities, *Asian Journal of Chemistry* Vol. 21, No. 9 (2009), 6656-6660.

46. Rafat M. Mohareb^{1,*} and Peter A. Halim², 2018, Uses of Anthranilic Acid for the Synthesis of Dihydroquinazolin Derivatives with Antitumor,



Antiproliferative and Pim-1 kinase Activities, *Acta Chim. Slov.* 2018, 65, 554–568.

47. Zhenghong Zhou, Kangfei Hu, Jiawei Wang, Zhibin Li, Yan Zhang, Zhenggen Zha,* and Zhiyong Wang*, 2020, Electrosynthesis of Quinazolines and Quinazolinones via an Anodic Direct Oxidation C(sp³)-H Amination/C-N Cleavage of Tertiary Amine in Aqueous Medium, *ACS Omega* 2020 5 (49), 31963-31973.

48. Huiqing Hou,^a Xinhua Ma,^a Yingying Lin,^a Jin Lin,^a Weiming Sun,^a Lei Wang,^c Xiuzhi Xu*^a and Fang Ke *^{ab}, 2021, Electrochemical synthesis of quinazolinone via I₂-catalyzed tandem oxidation in aqueous solution, *RSC Adv.*, 2021,11, 17721-17726.

RESEARCH ARTICLE

Base-Catalyzed Sulfur-Promoted Decarboxylative Insertion of Isothiocyanates into Isatin Framework: Multicomponent Access to Quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-Dithiones

Le Anh Nguyen^{1,2} | Quoc Trung Pham² | Quoc Anh Ngo¹ | Dinh Hung Mac³  | Thi Thu Tram Nguyen⁴ | Pascal Retailleau⁵ | Thanh Binh Nguyen⁵ 

¹Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, Cau Giay, Hanoi, Vietnam | ²Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology, Cau Giay, Hanoi, Vietnam | ³Faculty of Chemistry, VNU University of Science, Vietnam National University in Hanoi, Hanoi, Vietnam | ⁴Department of Biomedical Engineering, Faculty of Basic Sciences, Can Tho University of Medicine and Pharmacy, Can Tho, Vietnam | ⁵Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS UPR 2301 Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France

Correspondence: Quoc Anh Ngo (ngoqanh@ich.vast.vn) | Thanh Binh Nguyen (thanh-binh.nguyen@cnrs.fr)

Received: 28 January 2026 | **Revised:** 11 February 2026 | **Accepted:** 24 February 2026

Keywords: decarboxylation | isatin | isothiocyanate | sulfur | thio-Baeyer–Villiger rearrangement

ABSTRACT

A base-catalyzed and elemental sulfur-promoted decarboxylative insertion of a C=N motif of isothiocyanates into an isatin ring to construct quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dithione has been described. This approach starts from easily available isatins, isothiocyanates, and sulfur, affording a series of structurally valuable heterocycles in satisfactory yields under mild conditions. Mechanism studies indicate that a base is essential to mediate the ring-opening and thio-Baeyer–Villiger rearrangement of isatin ring to pave the way for subsequent isothiocyanate insertion.

1 | Introduction

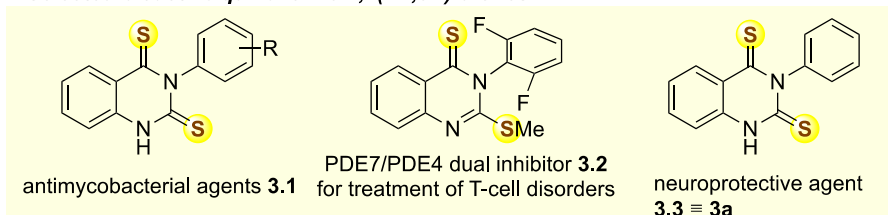
Quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione scaffold represents a significant class of pharmacophore aza-fused heterocyclic scaffold. This chemical entity is present in a variety of biologically active natural products, as well as in synthetic compounds designed for agrochemicals and veterinary applications [1]. Recent reports on the biological evaluation have shown that its dithio analogs, i.e., quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dithione, displayed interesting bioactivities such as antimycobacterial agents **3.1** [2], phosphodiesterase 7 inhibitors [3], neuroprotective agents **3.3** (or **3a**) [4], and so on (Scheme 1) [5]. The synthesis of these compounds was generally based on the transformation of the C=O bond to C=S bond using Lawesson's reagent or P₂S₅ on the corresponding 2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones **4** [2–4], which in turn prepared from aryl isothiocyanates (ArNCS) and isatoic anhydrides **5** [6–9]. The latter could be obtained from oxidation of readily available isatin **1** with strong oxidizing agents (H₂O₂ and derivatives) [10–12]. The synthesis could be shortened in one step from

isatins **1** to **4** based on one-pot procedures [13–15] or via reactions of 2-lithiophenyl isothiocyanates (from lithiation of **6**) with ArNCS **2** [16, 17].

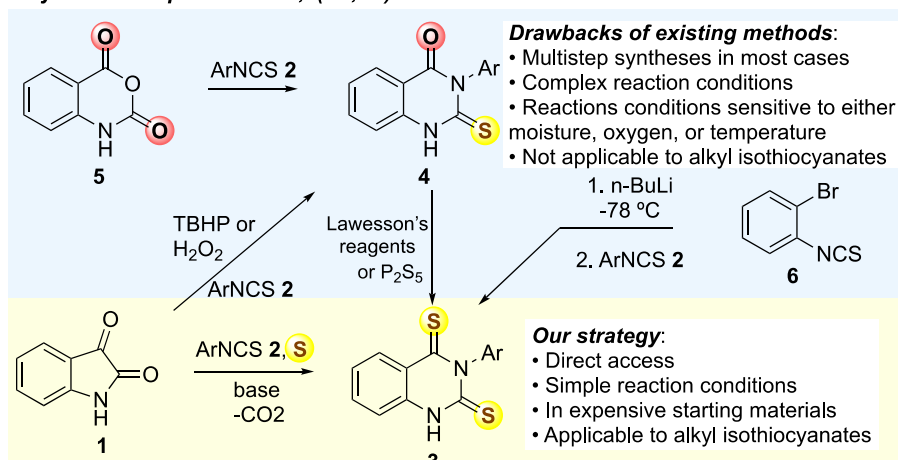
Transformation of parent cyclic frameworks into structurally related compounds through the break-and-build strategy in which a ring linkage is broken along with the introduction of a new fragment has attracted increased attention over the last decades [18–24]. This strategy paves the way to a wide range of new shape-similar molecules with modified pharmacokinetic properties. Recently, we have demonstrated that sulfur could be used as an excellent tool for ring editing purpose, allowing direct access to thiophenes from 2,3-dihydrofurans [25].

This unique element has been identified as a valuable and multifaceted instrument in the domain of organic chemistry. This is primarily due to its cost-effectiveness, ease of use, stability, low toxicity, and the fact that it is a free-flowing solid. Most notably, it possesses a remarkably extensive chemistry [26–28]. It has

Selected bioactive quinazoline-2,4(1H,3H)-diones

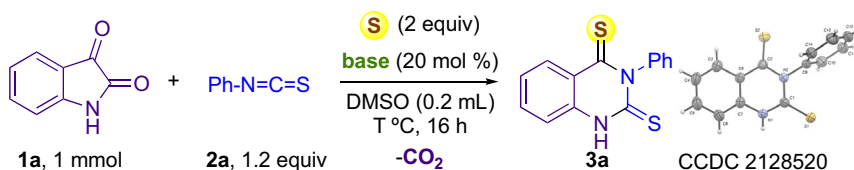


Synthesis of quinazoline-2,4(1H,3H)-diones



SCHEME 1 | Quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione scaffolds.

TABLE 1 | Screening of the reaction conditions.



Entry ^a	Base (\times mol %)	Solvent	Temp ($^{\circ}$ C)	Yield (%) ^b
1	DABCO (20)	DMSO	60	65
2	DABCO (20)	NMPone ^d	60	63
3	DABCO (20)	Dioxane	60	14
4	DABCO (20)	PhCN	60	10
5	DABCO (20)	Pyridine	60	32
6	DABCO (20)	PhCH ₃	60	12
7	DABCO (20)	DMSO	80	73
8	DABCO (20)	DMSO	100	71
9	—	DMSO	80	0 ^c
10	NEt ₃ (20)	DMSO	80	65
11	N(<i>n</i> -Pr) ₃ (20)	DMSO	80	64
12	DIPEA (20)	DMSO	80	70
13	NMP (20)	DMSO	80	71
14	Na ₂ S \cdot 3H ₂ O (20)	DMSO	80	55
15	DABCO (10)	DMSO	80	56
16	DABCO (50)	DMSO	80	72

^aReaction conditions: isatin **1a** (1 mmol, 147 mg), PhNCS **2a** (1.2 mmol, 162 mg), sulfur (2 mmol, 64 mg), base (\times mol %) in solvent (0.2 mL) at T $^{\circ}$ C for 16 h in a 7 mL closed test tube mounted with an inflated balloon for CO₂ evacuation, unless otherwise noted.

^bYield of isolated **3a** by column chromatography unless otherwise noted.

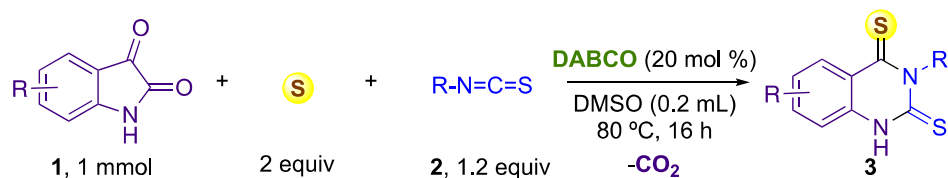
^cDetermined by ¹H NMR spectra of the crude mixture.

^dNMPone: *N*-methylpyrrolidin-2-one.

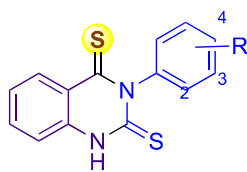
previously been demonstrated that the combination of elemental sulfur and an isothiocyanate can serve as an effective tool for the synthesis of a diverse array of heterocyclic compounds (thiazole-2-thiones [29], 2-iminonaphtho-1,3-oxathioles [30], 2-aminobenzoxazoles [31], 2-aminobenzothiazoles [32], and

4-hydroxythiazolidine-2-thiones [33]) from readily available scaffolds such as chalcones [29], 2-naphthols [30], *o*-nitrophenols [31], *o*-halonitrobenzenes [32], and 2-tetralones [33].

In conjunction with the previously developed reactions, we wish to employ elemental sulfur as both oxidant (in place of H₂O₂) and



aromatic isothiocyanates:



R = EDG:

3b, R = 4-Me, 61%

3c, R = 3-Me, 73%

3d, R = 2-Me, 72%

3e, R = 3-MeO, 62%

3f, R = 4-MeO, 70%

R = halogen:

3g, R = 4-F, 65%

3h, R = 3-F, 72%

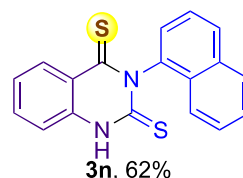
3i, R = 2-F, 63%

3j, R = 4-Cl, 72%

3k, R = 3-Cl, 58%

3l, R = 4-Br, 51%

3m, R = 2-Br, 53%

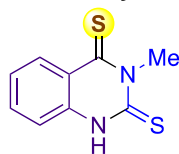


R = EWG:

3o, R = 4-NC, 35%

3p, R = 2-F₃C, 34%

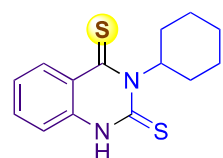
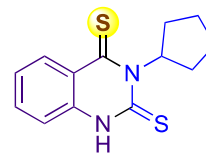
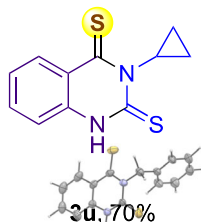
aliphatic isothiocyanates:



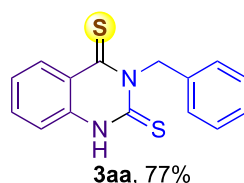
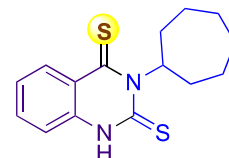
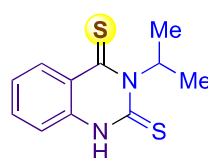
3r, R = Et, 71%

3s, R = *n*-Pr, 65%

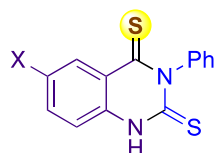
3t, R = allyl, 61%



3x, 72%
mixture of 2 rotamers



substituted isatins:



3ab, X = Me, 52%

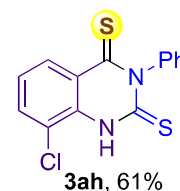
3ac, X = F, 60%

3ad, X = Cl, 61%

3ae, X = Br, 56%

3af, X = I, 53%

3ag, X = F₃CO, 40%



SCHEME 2 | Scope of isothiocyanates 2 and isatins 1.

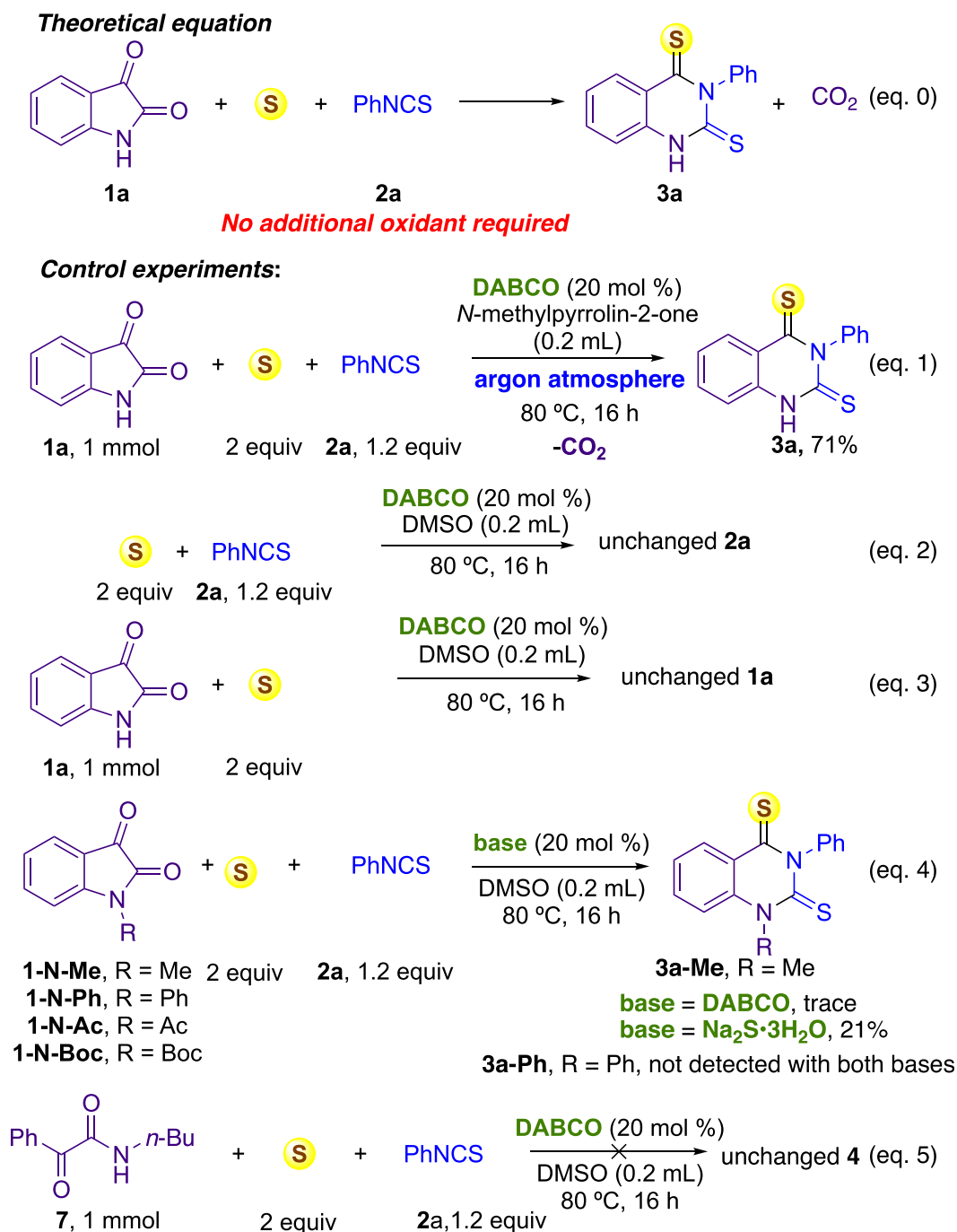
sulfur source to promote the decarboxylative insertion of an isothiocyanate into the isatin scaffold and provide direct transformation of isatins into quinazolin-2,4-dithiones.

2 | Results and Discussion

We commenced our investigations by choosing unsubstituted isatin **1a** (1 equiv, 1 mmol scale) and phenyl isothiocyanate **2a** (1.2 equiv) as model substrates. The initial reaction was performed with sulfur (2 equiv, 2 mmol, 64 mg) and DABCO (20 mol%) in DMSO (3 equiv) at 60°C for 16 h (Table 1).

To our delight, the dithione product **3a** could be obtained in 65% (entry 1). As the reaction proceeded, we could observe the formation of gaseous CO₂. The structure of dithione **3a** could be unambiguously confirmed by X-ray crystallography (CCDC 2128 520). While *N*-methylpyrrolidin-2-one was shown to be a good solvent for this reaction (entry 2), other solvents such as dioxane, benzonitrile, pyridine, and toluene displayed weak activating effect [34] (entries 3–6).

Gratifyingly, the yield increased to 73% when the reaction was performed at 80°C (entry 7), though further heating did not significantly improve the outcome (entry 8). The role of a base catalyst was demonstrated by a control experiment in the absence



SCHEME 3 | Control experiment.

of a base, which resulted in unchanged starting materials **1a**, **2a**, and **S₈** (entry 9). Further evaluation of a series of bases such as NEt₃, N(*n*-Pr)₃, DIPEA, *N*-methylpiperidine (NMP), or Na₂S•3H₂O confirmed the superiority of DABCO (entries 10–14 vs. entry 7), although these bases were all catalytically active. Lowering the base loading to 10% led to lower yield (entry 15). Conversely, performing the reaction with 50 mol% base catalyst did not increase the yield (entry 16).

With the optimized conditions in hand, the generality of the method was evaluated by using various functionalized isothiocyanates and isatins on a 1.0 mmol scale (based on isatins) (Scheme 2). As expected, *para*, *meta*-, and *ortho*-tolyl isothiocyanates underwent the transformation smoothly, affording the desired products **3b–3d** in isolated yields of 61%, 73%, and 72%. The presence of an electron donating group such as methoxy did not alter the reaction efficiency, with the *m*- and *p*-methoxy derivatives producing **3e** in 62% and 70% yields. A similar trend was observed for halogen-substituted derivatives, resulting in dithione **3g–3m** in 51%–72% yields. 1-Naphthyl isothiocyanate exhibited good reactivity on the transformation, giving rise to dithione **3n** in 62% yield. On the other hand, phenyl isothiocyanates substituted by an electron withdrawing group such as *p*-cyano or *o*-trifluoromethyl resulted in the expected dithione products **3o** and **3p** in 34%–35% yields. One of the reasons is the ready transformation of aryl isothiocyanates bearing strong electron-withdrawing groups into the corresponding *N,N'*-diaryliothiureas.

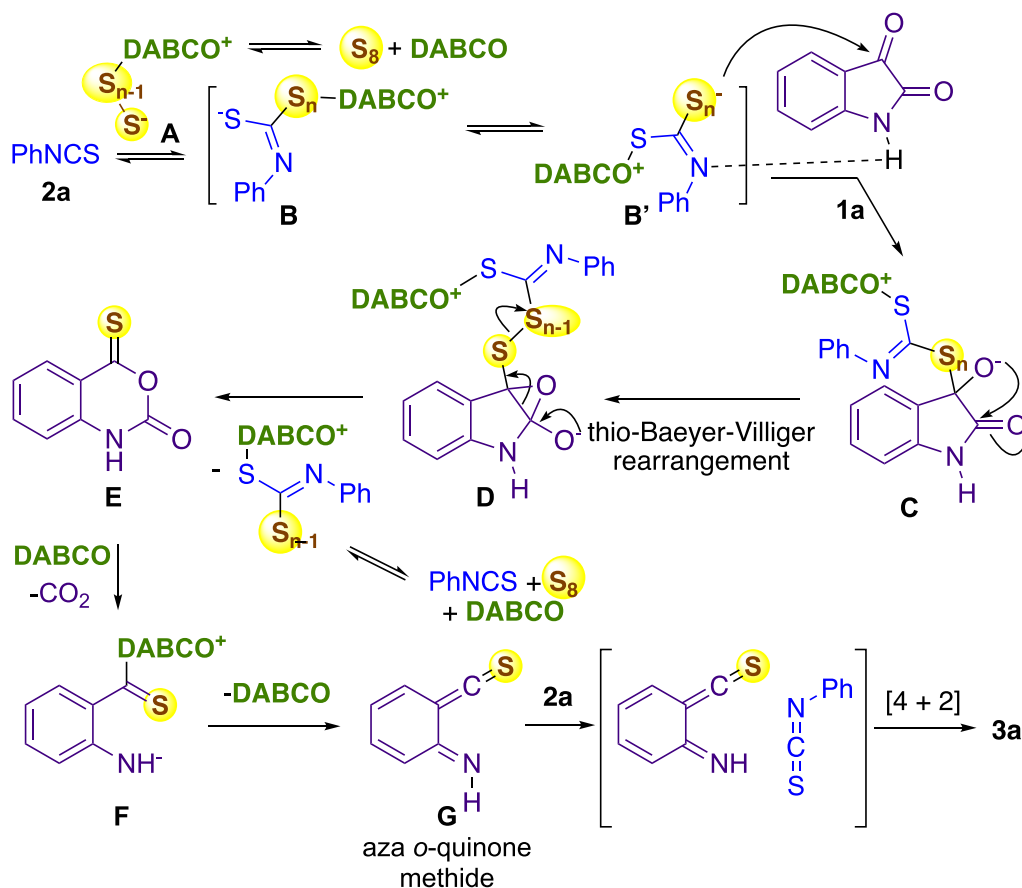
Subsequently, a range of alkyl isothiocyanates (methyl, ethyl, propyl, allyl, cyclohexyl, *p*-methoxybenzyl, and benzyl) was

proven to be competent substrates, leading to *N*-alkylated dithiones **3m–3aa**. In case of methyl isothiocyanate, due to its high volatility (bp 119°C), using twofold excess of MeNCS resulted in complete conversion of isatin into the expected *N*-methyl product **3q**, which could be conveniently isolated in an excellent yield of 90% via a simple trituration with methanol followed by a filtration. Gratifyingly, this filtration technique could be applied for a 10-mmol scale to provide product **3q** in 92% yield.

The reactions with isothiocyanate bearing a secondary alkyl group such as cyclopropyl, cyclopentyl cyclohexyl, cycloheptyl, and isopropyl resulted in the expected products **3u–3y** in good yields although *t*-butyl isothiocyanate fails to deliver the corresponding dithione. According to ¹³C NMR, we notice rotamerism for products bearing a hindered secondary alkyl group such as cyclohexyl, cycloheptyl, and isopropyl **3w–3y**. Interestingly, such phenomenon is typical for dithione derivative and is not present in mono- or di-oxygenated analogs [35, 36].

We emphasized that these *N*-alkyl derivatives have never been directly obtained by previously developed methods. The structure of *N*-benzyl derivative **3aa** was confirmed by X-ray crystallography (CCDC 2 485 226).

We next sought to apply the established reaction conditions to substituted isatins. Gratifyingly, a series of the expected products **3ab–3ah** could be obtained from isothiocyanates and diversely substituted isatins. These substituents could be methyl (**3ab**), halogens (**3ac–3af** and **3ah**), and trifluoromethoxy (**3ag**). The



SCHEME 4 | Proposed mechanism.

presence of halogens is very interesting as a starting point for further functionalization of dithiones **3ac–3af** and **3ah** via coupling reactions.

To gain insight into the mechanism, we suggest some key considerations (Scheme 3). According to the reaction equation, the formation of dithione product **3a** is a result of the combination of an equimolar mixture of **1a**, **2a**, and sulfur with elimination of one CO₂ molecule (Equation 0).

Consequently, the reaction could proceed without any added oxidant. Based on this reasoning, we performed experiments in which any component that is susceptible of acting as an oxidant such as DMSO or air oxygen is eliminated. As expected, a reaction of **1a**, **2a**, and sulfur in the presence of DABCO (20 mol%) and *N*-methylpyrrolin-2-one as a solvent under argon led to dithione **3a** in excellent yield (Equation 1, Scheme 3). Second, we found that phenyl isothiocyanate **2a** remained unchanged upon heating with sulfur and DABCO in DMSO (standard conditions without isatin **1a**) (Equation 2, Scheme 3). In the same manner, without PhNCS **2a**, isatin **1a** was unreactive toward sulfur and DABCO in DMSO (standard conditions without PhNCS **2a**) (Equation (3), Scheme 3).

Next, during the scope survey, we noticed that *N*-methylisatin **1-N-Me** was practically inactive as its reactions with phenyl isothiocyanate **2a** resulted in **3a-Me** in trace amounts and most of the starting *N*-methylisatin remained unchanged (Equation 4). However, the expected *N*-methyl adduct **3a-Me** could be formed if a stronger base such as Na₂S·3H₂O was used in place of DABCO. In this case, unreacted PhNCS was extensively transformed into *N,N'*-diphenylthiourea. Additionally, *N*-phenylisatin **1-N-Ph** was shown to be more inert and could be recovered unchanged under both conditions. This observation suggested that a nucleophilic attack to the ketone group of isatin could be strongly assisted by the hydrogen bonding between the NH moiety of isatin and the nucleophile.

Conversely, *N*-acylated isatins, specifically *N*-Boc isatin **1-N-Boc** and *N*-acetylisatin **1-N-Ac**, proved unstable, leading to complex and intractable mixtures. This is likely due to facile ring-opening of the isatin core under basic conditions yielding intermediately 2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-2-oxoacetic acid or 2-(2-acetamidophenyl)-2-oxoacetic acid, respectively, consistent with previous literature observations [37, 38].

Additionally, we found that an open chain analog of isatin such as *N*-butyl-phenylglyoxamide **7** was unreactive with PhNCS under the standard conditions, implicating that a cyclic dicarbonyl structure of isatin is a prerequisite condition.

Based on the results and related literature on sulfur organic chemistry [26–28], a possible mechanism has been proposed (Scheme 4). First, sulfur was attacked by a base to yield zwitterion **A**, which added to isothiocyanate **2a** to generate reversibly polysulfide-isothiocyanate adduct **B**, existing in equilibrium with its isomer **B'**. Addition of **B'** to isatin **1a** would lead to **C**, which underwent a Baeyer–Villiger-type rearrangement into 4-thioisatoic anhydride **E** via fragmentation of epoxide **D**. With the aid of DABCO, thioisatoic anhydride **E** underwent decarboxylation into zwitterion **F** [39], which underwent elimination of the DABCO moiety to give aza o-quinone methide **G**. Cycloaddition of **G** to PhNCS [40, 41] provided dithione **3**.

3 | Conclusion

In conclusion, we demonstrated that isatins can be readily transformed into the corresponding quinazolin-2,4-dithiones through a novel multicomponent reaction [42, 43] involving isothiocyanates and elemental sulfur. This cascade reaction is proposed to proceed via a sequence of sulfuration with elemental sulfur, rearrangement, decarboxylation, and insertion of isothiocyanate, all occurring in a single operation.

Acknowledgments

We thank the Vietnam Academy of Science and Technology (Project NCXS 01.02/24-26) for financial support. TTTN thanks Can Tho University of Medicine and Pharmacy for valuable support.

Funding

This study was supported by Vietnam Academy of Science and Technology (NCXS 01.02/24-26).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

The data that supports the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

References

1. D. Gheidari, M. Mehrdad, and S. Maleki, “The Quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-Diones Skeleton: A Key Intermediate in Drug Synthesis,” *Sustainable Chemistry and Pharmacy* 27 (2022): 100696.
2. K. Walsser, J. V. Gregor, J. Kunes, et al., “Influence of the Replacement of the Oxo Function with the Thioxo Group on the Antimycobacterial Activity of 3-Aryl-6,8-Dichloro-2*H*-1,3-Benzoxazine-2,4(3*H*)-Diones and 3-Arylquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-Diones,” *Il Farmaco* 56 (2001): 803–807.
3. T. Castano, H. Wang, N. E. Campillo, et al., “Synthesis, Structural Analysis, and Biological Evaluation of Thioxoquinazoline Derivatives as Phosphodiesterase 7 Inhibitors,” *ChemMedChem* 4 (2009): 866–876.
4. M. Redondo, J. G. Zarruk, P. Ceballos, et al., “Neuroprotective Efficacy of Quinazoline-Type Phosphodiesterase 7 Inhibitors in Cellular Cultures and Experimental Stroke Model,” *European Journal of Medicinal Chemistry* 47 (2012): 175–185.
5. G. N. Raju, K. B. Sai, J. Sandhya, R. T. Myneni, and R. R. Nadendla, “Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Iodoquinazolinone Derivatives,” *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 7 (2015): 1268–1272.
6. C. K. Reddy, P. S. N. Reddy, and C. V. Ratnam, “Synthesis of 3-Aryl-1*H*,3*H*-Quinazolin-2,4-Diones and Their 2-Thio Analogs,” *Indian Journal of Chemistry, Section B*. (1987): 882–883.
7. J. Azizian, A. A. Mohammadi, and A. R. Karimi, “An Efficient One-Pot Procedure for Preparation of 2,4(1*H*,3*H*)-Quinazolinodiones and 2-Thioxoquinazolinone Derivatives under Microwave Irradiation,” *Synthetic Communications* 33 (2003): 415–420.
8. M. Asadi, S. Masoomi, S. M. Ebrahimi, M. Mahdavi, and M. Saeedi, “Convenient and Sequential One-Pot Route for Synthesis of 2-Thioxoquinazolinone and Quinazolinobenzothiazinedione Derivatives,” *Monatshefte für Chemie* 145 (2014): 497–504.
9. M. V. Narayana, S. P. Nikumbh, K. S. Praveen, R. L. Vaikunta, and A. Raghunadh, “An Efficient One-Pot Synthesis of

- 2-Aminoquinazolin-4(3H)-One Derivative via MCR Strategy," *Tetrahedron Letters* 56 (2015): 5767–5770.
10. G. Reissenweber and D. Mangold, "Oxidation of Isatins to Isoatoic Anhydrides and 2,3-Dioxo-1,4-Benzoxazines," *Angewandte Chemie International Edition* 19 (1980): 222–223.
11. T. Deligeorgiev, A. Vasilev, J. J. Vaquero, and J. A. Alvarez-Builla, "A Green Synthesis of Isoatoic Anhydrides from Isatins with Urea–Hydrogen Peroxide Complex and Ultrasound," *Ultrasonics Sonochemistry* 14 (2007): 487–501.
12. L. Yu, J. Ye, X. Zhang, Y. Ding, and Q. Xu, "Recyclable (PhSe)₂-Catalyzed Selective Oxidation of Isatin by H₂O₂: A Practical and Waste-Free Access to Isoatoic Anhydride under Mild and Neutral Conditions," *Catalysis Science & Technology* 5 (2015): 4830–4838.
13. Z. Zhou, F. Jia, C. Xu, et al., "Temperature-Controlled Base-Promoted Cyclization for the Synthesis of 2-Amino-4H-Benzo[d][1,3]thiazin-4-Ones and 2-Thioxo-4(3H)-Quinazolinones," *Asian Journal of Organic Chemistry* 6 (2017): 1773–1777.
14. A. K. Soda, I. R. Bontha, S. K. Chilaka, R. K. Chellu, and S. Madabhushi, "Lewis Acid-Catalyzed Tandem Synthesis of Quinazoline-2,4-Diones by Reaction of Isatins with Aryl/Alkyl Amines Using TBHP as Oxidant," *Asian Journal of Organic Chemistry* 11 (2022): e202200193.
15. Z. Zhou, F. Jia, C. Xu, et al., "A Concise Construction of 12H-Benzo[4,5]thiazolo[2,3-b]quinazolin-12-Ones via an Unusual TBHP/Na₂CO₃-Promoted Cascade Oxidative Cyclization and Interrupted Dimroth Rearrangement," *Chemical Communications* 53 (2017): 1056–1059.
16. K. Kobayashi, Y. Yokoi, and H. Konishi, "One-Pot Synthesis of 3-Arylquinazoline-2,4(1H,3H)-Dithiones by the Reaction of 2-Lithiophenyl Isothiocyanates with Aryl Isothiocyanates," *Synthesis* 2011 (2011): 1526–1528.
17. E. C. Taylor, R. N. Warren, and A. McKillop, "A One-Step Synthesis of Fused Pyrimidinedithione," *Angewandte Chemie International Edition* 5 (1966): 309.
18. J. C. Reisenbauer, A. S. K. Paschke, J. Krizic, et al., "Direct Access to Quinazolines and Pyrimidines from Unprotected Indoles and Pyrroles through Nitrogen Atom Insertion," *Organic Letters* 25 (2023): 8419–8423.
19. M. J. Mailloux, G. S. Fleming, S. S. Kumta, and A. B. Beeler, "Unified Synthesis of Azepines by Visible-Light-Mediated Dearomative Ring Expansion of Aromatic N-Ylides," *Organic Letters* 23 (2021): 525–529.
20. R. L. Zhang, X. Y. Liu, Z. Z. Long, K. Y. Zhang, and X. L. Chu, "Iodine-Catalyzed Tandem Cyclization for Efficient Synthesis of Quinazolinones from Indoles and Amines," *European Journal of Organic Chemistry* 28 (2025): e202401323.
21. B. Zhang, S. L. Homölle, T. Bauch, et al., "Electrochemical Skeletal Indole Editing via Nitrogen Atom Insertion by Sustainable Oxygen Reduction Reaction," *Angewandte Chemie International Edition* 63 (2024): e202407384.
22. S. Huang, M. Wang, and X. Jiang, "Ni-Catalyzed C–S Bond Construction and Cleavage," *Chemical Society Reviews* 51 (2022): 8351–8377.
23. Y. Liao, S. Zhang, and X. Jiang, "Construction of Thioamide Peptides from Chiral Amino Acids," *Angewandte Chemie International Edition* 62 (2023): e202303625.
24. S. Huang, D. Zeng, M. Wang, and X. Jiang, "Ligand-Controlled Divergent Sulfuration and Disulfuration via Ni-Catalyzed Reductive Cross-Coupling Involving Thiourea Dioxide," *Nature Synthesis*. (2025), <https://doi.org/10.1038/s44160-025-00938-w>.
25. Q. H. Tran, C. N. Nguyen, N. L. Chu, et al., "Divergent Access to Furans and Thiophenes by Chalcogenation of 2,3-Dihydrofurans with Elemental Chalcogens," *ChemSelect* 10 (2025): e202501419.
26. T. B. Nguyen, "Recent Advances in the Synthesis of Heterocycles via Reactions Involving Elemental Sulfur," *Advanced Synthesis & Catalysis* 362 (2020): 3448–3484.
27. T. B. Nguyen, "Recent Advances in Organic Reactions Involving Elemental Sulfur," *Advanced Synthesis & Catalysis* 359 (2017): 1066–1130.
28. T. B. Nguyen, "Elemental Sulfur and Molecular Iodine as Efficient Tools for Carbon–Nitrogen Bond Formation via Redox Reactions," *Asian Journal of Organic Chemistry* 6 (2017): 477–491.
29. T. B. Nguyen and P. Retailleau, "Base-Catalyzed Three-Component Reaction between Chalcones, Isothiocyanates and Sulfur: Access to Thiazole-2-Thiones," *Organic Letters* 23 (2021): 5344–5348.
30. T. B. Nguyen and P. Retailleau, "DABCO-Catalyzed Reaction of 2-Naphthols with Aryl Isothiocyanates: Access to 2-Iminonaphtho-1,3-Oxathioles," *Organic Letters* 24 (2022): 6676–6680.
31. L. A. Nguyen, S. Phaenok, D. L. Le, T. T. T. Nguyen, Q. A. Ngo, and T. B. Nguyen, "Fe/S-Catalyzed Redox Condensation of o-Nitrophenols with Isothiocyanates to 2-Aminobenzoxazoles," *Organic Letters* 25 (2023): 5145–5150.
32. L. A. Nguyen, D. H. Mac, P. Retailleau, and T. B. Nguyen, "Redox Condensation of o-Halonitrobenzenes, Sulfur and Isothiocyanates: Access to 2-Aminobenzothiazoles," *Organic & Biomolecular Chemistry* 22 (2024): 8586–8590.
33. L. A. Nguyen, Q. A. Ngo, P. Retailleau, and T. B. Nguyen, "Room Temperature Dithiocarbamation of 2-Tetralones with Elemental Sulfur and Isothiocyanates S₈/R–N=C=S: Atom-Efficient Access to 4-Hydroxythiazolidine-2-Thiones," *Chemical Communications* 60 (2024): 13586–13589.
34. T. B. Nguyen and P. Retailleau, "Cooperative Activating Effect of Tertiary Amine–DMSO on Elemental Sulfur: Direct Access to Thioaurones from 2'-Nitrochalcones under Mild Conditions," *Organic Letters* 20 (2018): 186–189.
35. L. Zhang, Q. Chen, L. Li, et al., "Synthesis of N-Unsubstituted and N³-Substituted Quinazoline-2,4(1H,3H)-Diones from o-Aminobenzamides and CO₂ at Atmospheric Pressure and Room Temperature," *Organic Letters* 25 (2023): 2471–2475.
36. K. Makiyama, Y. Mimura, Y. Tomotani, and S. Tanimori, "Green Synthesis of 2-Thioxo-4-Quinazolinone Derivatives in Water," *ChemSelect* 8 (2023): e202300236.
37. R. Salvio, S. Placidi, A. Sinibaldi, et al., "Organocatalytic Synthesis of Benzazetidines by Trapping Hemiaminals with Protecting Groups," *Journal of Organic Chemistry* 84 (2019): 7395–7404.
38. B. A. Johnsen and K. Undheim, "N-Quaternary Compounds. Part LVI. 3-Hydroxyquinoline-2(1H)-Thiones and Their N-Vinylation," *Acta Chemica Scandinavica B* 38 (1984): 109–112.
39. R. P. Staiger and E. B. Miller, "Isoatoic Anhydride. IV. Reactions with Various Nucleophiles," *Journal of Organic Chemistry* 24 (1959): 1214–1219.
40. D. Joel, P. Müller, and R. Ahl, "Isocyanate Reactions in and with N, N-Dimethylformamide," *Angewandte Makromolekulare Chemie* 199 (1992): 131–139.
41. P. S. Carleton and W. J. Farrissey Jr, "Solvent-Derived Products from Reactions of Phenyl Isocyanate in Dimethyl Sulfoxide," *Tetrahedron Letters* 10 (1969): 3485–3488.
42. G. H. Schmitz, W. Kramer, L. Karl, C. Ganter, and T. J. J. Müller, "Concise Four-Component Synthesis of Solid-State Fluorescent α -Sulfenylated Enaminones," *European Journal of Organic Chemistry* 28 (2025): e202401308.
43. J. Ye, G. Li, C. Wan, and J. Wan, "Chalcogen-Functionalized Pyrimidine Synthesis by Three-Component Free Radical Chalcogenation and Pyrimidine Ring Construction," *Organic Chemistry Frontiers* 13 (2026): 106–111.

Supporting Information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section.

Số 279 - QĐ/HVKHCN

Hà Nội, ngày 20 tháng 5 năm 2026

QUYẾT ĐỊNH
về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ

- Căn cứ Quyết định số 175-QĐ/VHLKHCNVN ngày 28/4/2026 của Chủ tịch Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Học viện Khoa học và Công nghệ;
- Căn cứ Thông tư số 23/2021/TT-BGDĐT ngày 30/8/2021 của Bộ Giáo dục và Đào tạo về việc ban hành Quy chế đào tạo trình độ thạc sĩ;
- Căn cứ Quyết định số 1966/QĐ-HVKHCN ngày 28/12/2021 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc ban hành Quy chế đào tạo trình độ thạc sĩ;
- Căn cứ Quyết định số 724/QĐ-HVKHCN ngày 28/6/2024 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc công nhận học viên cao học đợt 1 năm 2024;
- Căn cứ Quyết định số 978/QĐ-HVKHCN ngày 02/10/2025 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc công nhận đề tài và người hướng dẫn luận văn thạc sĩ;
- Xét đề nghị của Trưởng khoa Hóa học, Trưởng phòng Đào tạo,

GIÁM ĐỐC HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

QUYẾT ĐỊNH

Điều 1. Thành lập Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ cho học viên Phạm Quốc Trung với đề tài: **“Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của quinazoline và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được”**

Ngành: Hóa hữu cơ Mã số: 8 44 01 14

Danh sách thành viên Hội đồng đánh giá luận văn kèm theo Quyết định này.

Điều 2. Hội đồng có trách nhiệm đánh giá luận văn thạc sĩ theo đúng quy chế hiện hành của Bộ Giáo dục và Đào tạo, Học viện Khoa học và Công nghệ.

Quyết định này có hiệu lực trong thời hạn tối đa 60 ngày làm việc kể từ ngày ký và phải đảm bảo thời hạn đào tạo theo quy định của Học viện. Hội đồng tự giải thể sau khi hoàn thành nhiệm vụ.

Điều 3. Trưởng phòng Tổ chức - Hành chính, Trưởng phòng Đào tạo, Trưởng phòng Kế toán, Trưởng khoa Khoa Hóa học, các thành viên có tên trong danh sách Hội đồng và học viên cao học có tên tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này. *js*

Nơi nhận:

- Như Điều 3,
- Lưu hồ sơ NCS,
- Lưu VT,ĐT, TN(9).



PGS.TS. Hoàng Anh Sơn

DANH SÁCH HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN VĂN THẠC SĨ
(Kèm theo Quyết định số 219 /QĐ-HVKHCN ngày 20 / 5 /2026
của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ)

Cho luận văn của học viên: Phạm Quốc Trung

Tên đề tài: “Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của quinazoline và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được”.

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 8 44 01 14

Người hướng dẫn: TS. Nguyễn Lê Anh - Học viện Khoa học và Công nghệ,
Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

TT	Họ và tên, học hàm, học vị	Chuyên ngành	Cơ quan công tác	Trách nhiệm trong Hội đồng
1.	GS.TS. Ngô Quốc Anh	Hóa hữu cơ	Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN	Chủ tịch
2.	PGS.TS. Phạm Thế Chính	Hóa hữu cơ	Trường Đại học Khoa học, Đại học Thái Nguyên	Phản biện 1
3.	PGS.TS. Đoàn Thị Mai Hương	Hóa hữu cơ	Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN	Phản biện 2
4.	PGS.TS. Phạm Văn Cường	Hóa hữu cơ	Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN	Ủy viên
5.	PGS.TS. Trần Quang Vinh	Hóa hữu cơ	Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN	Ủy viên- Thư ký

Hội đồng gồm 05 thành viên. *Ju*

Hà Nội, ngày 16 tháng 6 năm 2026

BIÊN BẢN HỌP HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN VĂN THẠC SĨ

Thực hiện Quyết định số: 276 -QĐ/HVKHCN ngày 20/5/2026 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ của học viên Phạm Quốc Trung

Tên đề tài: **Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của quinazoline và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được**

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 8 44 01 14

Hôm nay, ngày 16/6/2026 Hội đồng đã họp tại hội trường tầng trệt Viện Hải dương học vào lúc 14h00, Hội đồng gồm 05 thành viên:

TT	Họ và tên	Chức danh
1.	GS.TS. Ngô Quốc Anh	Chủ tịch
2.	PGS.TS. Phạm Thế Chính	Phản biện 1
3.	PGS.TS. Đoàn Thị Mai Hương	Phản biện 2
4.	PGS.TS. Phạm Văn Cường	Ủy viên
5.	PGS.TS. Trần Quang Vinh	Ủy viên- Thư ký

Thành viên vắng mặt:

NỘI DUNG LÀM VIỆC

- Đại diện cơ sở đào tạo đọc quyết định thành lập Hội đồng đánh giá luận văn
- Chủ tịch Hội đồng, điều khiển phiên họp
- Thư ký HĐ, đọc lí lịch khoa học và bảng điểm của học viên
- Học viên trình bày luận văn trước Hội đồng
- Phản biện 1:



- Đề tài có ý nghĩa khoa học và thực tiễn tốt. Luận văn còn lỗi chế bản cần chỉnh lại, xem xét việc đưa ra trong lời cam đoan.

- Câu hỏi: Giải thích vì sao các dẫn xuất quinazoline-2,4-dithione chứa sulfur thường cho hoạt tính sinh học cao hơn các dẫn xuất quinazoline chứa oxygen tương ứng ?

Học viên trả lời

- Các dẫn xuất quinazoline-2,4-dithione thường thể hiện hoạt tính sinh học cao hơn các dẫn xuất quinazoline-2,4-dione tương ứng do sự thay thế nguyên tử oxygen bằng sulfur làm thay đổi đáng kể các đặc tính điện tử và hóa lý của phân tử. So với oxygen, sulfur có kích thước nguyên tử lớn hơn và độ phân cực cao hơn, giúp tăng cường khả năng tương tác với các đích sinh học thông qua các tương tác van der Waals, tương tác lưỡng cực. Đồng thời, sự hiện diện của nhóm thiocarbonyl (C=S) làm tăng tính thân lipid của phân tử, từ đó cải thiện khả năng thấm qua màng tế bào và nâng cao nồng độ hợp chất tại vị trí tác động.

Phản biện 2:

- Đề tài có nội dung, chất lượng tốt.
- Ở phần mục tiêu nghiên cứu, cần nêu chính xác loại hoạt tính được thực hiện trong luận văn là hoạt tính được thực hiện trong luận văn là hoạt tính gây độc tế bào ung thư thay vì nêu chung chung hoạt tính sinh học.
- Trong phần phương pháp nghiên cứu, phương pháp thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư chỉ thực hiện trên 2 dòng tế bào ung thư thì xóa bỏ các dòng tế bào ung thư không sử dụng như KB, Lu-1 và SK - MeI đi không nêu vào phần phương pháp.
- Xem lại chất chọn 72d để xác định cấu trúc.
- Câu hỏi: Tại sao chỉ chọn ra 9 chất tổng hợp được để đánh giá hoạt tính sinh học?

Học viên trả lời

- Do số lượng dẫn xuất quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione tổng hợp được khá lớn, việc đánh giá hoạt tính gây độc tế bào được tiến hành trên một nhóm hợp chất đại diện nhằm khảo sát sơ bộ mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR). Các hợp chất được lựa chọn đại diện cho những hướng biến đổi cấu trúc chính trong dãy nghiên

cú, bao gồm sự thay đổi nhóm thế trên vòng phenyl gắn tại vị trí N-3 và trên nhân quinazoline. Hợp chất 72a được sử dụng làm chất tham chiếu, trong khi các hợp chất 72b, 72c, 72e và 72f cho phép đánh giá ảnh hưởng của các nhóm thế có tính chất điện tử khác nhau trên vòng phenyl. Bên cạnh đó, các hợp chất 72s–72v được lựa chọn để khảo sát tác động của các nhóm đẩy và hút electron trên khung quinazoline. Cách lựa chọn này giúp đánh giá một cách hệ thống ảnh hưởng của bản chất điện tử, vị trí và kích thước nhóm thế đến hoạt tính gây độc tế bào, từ đó làm sáng tỏ các yếu tố cấu trúc quan trọng chi phối hoạt tính sinh học của khung quinazoline-2,4-dithione.

Các thành viên Hội đồng

- PGS.TS. Phạm Văn Cường: Nên miêu tả chi tiết quy trình phản ứng cũng như xử lý phản ứng sau khi kết thúc của một chất.

Học viên trả lời

Việc mô tả quy trình phản ứng và xử lý sau phản ứng là cần thiết để đảm bảo tính tái lập của nghiên cứu. Tuy nhiên, các dẫn xuất trong đề tài đều được tổng hợp theo cùng một quy trình đã được tối ưu hóa, chỉ khác nhau về cơ chất đầu vào. Do đó, em trình bày chi tiết một quy trình tổng hợp chung và áp dụng cho toàn bộ dãy hợp chất, trong khi các thông số đặc trưng như hiệu suất và dữ liệu phổ được trình bày riêng cho từng chất.

8. Hội đồng hợp kín và cho điểm

- Hội đồng bầu ban kiểm phiếu gồm 3 thành viên:

Trưởng ban: PGS.TS Phạm Văn Cường

Ủy viên: PGS.TS Đoàn Thị Mai Hương

Ủy viên: PGS.TS Trần Quang Vinh

- Kết quả kiểm phiếu như sau:

Số phiếu phát ra: 05 phiếu

Số phiếu thu về: 05 phiếu

VI
IET
IQ
NC
A.CE

Tổng số điểm: 43,1 điểm

Điểm trung bình: 8,62 điểm

Điểm thưởng công trình công bố: 1

Tổng điểm đánh giá luận văn và thưởng công trình công bố: 9,62 điểm

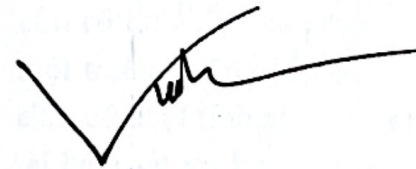
- Kết luận của Hội đồng: Luận văn đạt yêu cầu (đạt/không đạt yêu cầu)
 - Tính không trùng lặp nội dung và tên đề tài với các công bố: Kết quả của luận văn không trùng lặp với các công trình nghiên cứu trong và ngoài nước trước đây. Tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ, rõ ràng và cập nhật.
6. Chủ tịch Hội đồng, công bố kết quả, yêu cầu học viên chỉnh sửa luận văn với các nội dung sau: Chỉnh sửa theo yêu cầu của Hội đồng và đề nghị trình Học viện cấp bằng Thạc sĩ cho học viên.

Buổi họp đã kết thúc vào giờ phút ngày 16/6/2026

Hà Nội, ngày 16 tháng 06 năm 2026

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG


Trần Quang Vinh



XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO
KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC




Nguyễn Thị Trung



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

BẢN NHẬN XÉT PHẢN BIỆN LUẬN VĂN THẠC SĨ

Họ và tên người phản biện: Đoàn Thị Mai Hương

Học hàm, học vị: PGS.TS

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Cơ quan công tác: Viện Hoá học, Viện Hàn lâm KH&CNVN

Họ và tên học viên: Phạm Quốc Trung

Đề tài: **Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của quinazoline và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được**

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 8.44.01.14

NỘI DUNG NHẬN XÉT

1. Tính cấp thiết, tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận văn

Đề tài tập trung vào nghiên cứu tổng hợp 23 dẫn xuất của quinazoline và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất tổng hợp được. Đây là hướng nghiên cứu có tính cấp thiết cao, xuất phát từ thực tế khung quinazoline đã được khẳng định là một trong những cấu trúc dị vòng quan trọng trong hóa dược, có mặt trong nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học mạnh, đặc biệt là hoạt tính chống ung thư. Về tính thời sự, đề tài bám sát xu hướng nghiên cứu hiện đại của hóa học hữu cơ và hóa dược, đó là phát triển các thư viện hợp chất dị vòng tiềm năng thông qua các phương pháp tổng hợp hiệu quả, kinh tế và thân thiện hơn với môi trường.

Xét về ý nghĩa khoa học, đề tài có đóng góp nhất định trong việc bổ sung dữ liệu về tổng hợp các dẫn xuất quinazoline. Tác giả đã xây dựng được quy trình tổng hợp hợp lý, sử dụng các nguyên liệu sẵn có như isatin, isothiocyanate và lưu huỳnh, cùng với xúc tác bazơ DABCO, góp phần mở rộng phương pháp tổng hợp các dẫn xuất quinazoline. Việc tổng hợp thành công số lượng tương đối lớn các hợp chất (23 dẫn xuất) cho thấy sự đầu tư công phu và năng lực thực nghiệm tốt của tác giả. Đây là hướng nghiên cứu phù hợp với xu thế phát triển chung của hóa học hữu cơ và hóa dược hiện đại, góp phần làm phong phú thêm thư viện các hợp chất có tiềm năng ứng dụng trong y sinh học.

Nhìn chung, với cách tiếp cận hợp lý, đề tài luận văn có tính cấp thiết, tính thời sự cao, đồng thời có ý nghĩa khoa học và thực tiễn, phù hợp với định hướng nghiên cứu hiện nay trong lĩnh vực hóa học hữu cơ và hóa dược.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình nghiên cứu trước đây; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo

Kết quả của luận văn không trùng lặp với các công trình nghiên cứu trong và ngoài nước trước đây. Tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ, rõ ràng và cập nhật.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung nghiên cứu cũng như chuyên ngành và mã số đào tạo

Các kết luận của luận văn phù hợp với cách đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu đề ra. Kết quả nghiên cứu của đề tài đã phản ánh đúng tên của đề tài. Tên đề tài hoàn toàn phù hợp giữa nội dung với chuyên ngành và mã số của chuyên ngành đào tạo.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp nghiên cứu đã sử dụng để hoàn thành luận văn

Phương pháp nghiên cứu khoa học, hiện đại, phù hợp với nội dung và mục tiêu nghiên cứu. Học viên đã thực hiện phản ứng tổng hợp các hệ dị vòng chứa lưu huỳnh một cách hiệu quả. Các chất tổng hợp được đều được xác định cấu trúc bằng các bằng các phương pháp vật lý trên các thiết bị hiện đại như phổ cộng hưởng từ hạt nhân. Phương pháp thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư MTT là phương pháp chuẩn tại các phòng thí nghiệm trên thế giới.

5. Kết quả nghiên cứu của luận văn

Đây là một công trình nghiên cứu có ý nghĩa khoa học cao. Đã tổng hợp được 23 dẫn xuất khung quinazoline bằng phương pháp tổng hợp hiện đại, sử dụng các nguyên liệu sẵn có như isatin, isothiocyanate, lưu huỳnh và xúc tác DABCO như là 1 xúc tác bazơ.

Lựa chọn 9 hợp chất tổng hợp được thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào ung thư đối với 2 dòng tế bào ung thư là ung thư gan HepG2 và ung thư vú MCF7, kết quả cho thấy 2 hợp chất 72a và 72b thể hiện hoạt tính gây độc tế bào tốt nhất với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 75,12 - 81,51 μ M.

Đáng chú ý, các kết quả nghiên cứu của luận văn đã được công bố trên tạp chí quốc tế uy tín SCIE, điều này phần nào khẳng định tính mới và giá trị khoa học của hướng nghiên cứu, đồng thời cho thấy khả năng hội nhập với cộng đồng khoa học quốc

tế.

6. Những hạn chế, thiếu sót của luận văn về nội dung và hình thức

Luận văn được trình bày một cách khoa học, các hình minh họa, phụ lục được bố trí hợp lý, đầy đủ và rõ ràng, tuy nhiên còn một số sai sót nhỏ cần phải chỉnh sửa như sau:

- Ở phần mục tiêu nghiên cứu, cần nêu chính xác hoạt tính gây độc tế bào ung thư thay vì nêu chung chung là hoạt tính sinh học
- Trong phần phương pháp nghiên cứu ở trang 2 và trang 26, phương pháp thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư chỉ thực hiện trên 2 dòng tế bào ung thư thì xóa bỏ các dòng tế bào ung thư không sử dụng như KB và A549 đi.
- Trong luận văn nêu kết quả tổng hợp 23 hợp chất, tuy nhiên chỉ lựa chọn 9 hợp chất để thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư, vậy nên có giải trình biện luận về việc lựa chọn này.
- Phần biện luận xác định cấu trúc của hợp chất 72a (trang 36-38) cần rà soát chỉnh sửa lại (ví dụ như trang 37 nêu có 1 nhóm aldehyde (CHO) ở δ c 189,0 ppm nhưng chất này không có nhóm aldehyde (CHO)).

7. Nếu tác giả chưa viết bài báo khoa học thì nội dung của luận văn có thể viết thành các bài báo để gửi đăng hay không


Luận văn có 1 bài đăng trên tạp chí khoa học quốc tế SCIE (Q2, IF 2.7), đây là tạp chí khoa học uy tín có quy trình phản biện nghiêm ngặt.

8. Kết luận chung

Các kết quả nghiên cứu phong phú và có độ tin cậy cao. Bản luận văn đáp ứng đầy đủ nội dung, hình thức của một luận văn thạc sĩ hóa học có thể đưa ra bảo vệ để nhận học sĩ thạc sĩ theo qui định của Bộ Giáo dục và Đào tạo.

Hà Nội, ngày tháng năm 2026

NGƯỜI NHẬN XÉT


Đoàn Thị Mai Hương

BẢN NHẬN XÉT PHẢN BIỆN LUẬN VĂN THẠC SĨ

Họ và tên người phản biện: Phạm Thế Chính

Học hàm, học vị: PGS.TS.

Ngành: Hóa học

Cơ quan công tác: Trường Đại học Khoa học – ĐH Thái Nguyên

Họ và tên học viên: Phạm Quốc Trung

Tên đề tài: Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất quinoline và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được

Ngành: Hóa hữu cơ Mã số:

NỘI DUNG NHẬN XÉT

1. Tính cấp thiết, tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận văn:

Quinazoline là hệ dị vòng có vai trò đặc biệt quan trọng trong hóa dược hiện đại do xuất hiện trong nhiều thuốc điều trị ung thư và các chất ức chế EGFR. Luận văn đã lựa chọn hướng nghiên cứu có tính thời sự cao khi tập trung tổng hợp các dẫn xuất quinazoline-2,4-dithione chứa sulfur – nhóm hợp chất được ghi nhận có nhiều hoạt tính sinh học đáng chú ý như kháng lao, bảo vệ thần kinh và ức chế enzyme PDE7. Đề tài có ý nghĩa khoa học và thực tiễn tốt khi kết hợp nghiên cứu tổng hợp hữu cơ với đánh giá hoạt tính sinh học nhằm định hướng phát triển các hợp chất tiềm năng trong lĩnh vực hóa dược.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình khoa học, luận văn đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo:

Luận văn đã xây dựng phần tổng quan tương đối công phu về các alkaloid tự nhiên chứa khung quinazoline, các thuốc có chứa khung quinazoline cũng như các phương pháp tổng hợp quinazoline hiện đại như phản ứng Ullmann, phương pháp điện hóa, oxy hóa vòng hóa và tổng hợp từ isatoic anhydride. Tác giả có sự kế thừa hợp lý các công trình nghiên cứu trước đây nhưng vẫn phát triển được hướng nghiên cứu riêng thông qua việc tổng hợp các dẫn xuất quinazoline-2,4-dithione từ isatin và phenyl

isothiocyanate. Các tài liệu tham khảo được trình bày tương đối đầy đủ, có tính cập nhật và đảm bảo tính học thuật của luận văn.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung nghiên cứu cũng như với chuyên ngành và mã số đào tạo:

Tên đề tài phù hợp với nội dung nghiên cứu và chuyên ngành Hóa hữu cơ. Nội dung nghiên cứu được triển khai tương đối logic, bao gồm khảo sát điều kiện phản ứng, tổng hợp các dẫn xuất quinazoline-2,4-dithione, xác định cấu trúc các hợp chất bằng các phương pháp phổ hiện đại và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư

.Nội dung phù hợp với ngành đào tạo

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp nghiên cứu đã sử dụng để hoàn thành luận văn:

Luận văn đã sử dụng nhiều phương pháp nghiên cứu hiện đại trong lĩnh vực hóa hữu cơ và hóa dược. Cấu trúc các hợp chất tổng hợp được xác định bằng các kỹ thuật phổ hiện đại như $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, HRMS và 2D-NMR, góp phần nâng cao độ tin cậy của kết quả nghiên cứu. Hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất được đánh giá bằng phương pháp MTT trên các dòng tế bào ung thư phù hợp. Bên cạnh đó, tác giả đã tiến hành khảo sát điều kiện phản ứng một cách hệ thống thông qua việc nghiên cứu ảnh hưởng của dung môi, phụ gia và nhiệt độ đến hiệu suất phản ứng. Đặc biệt, luận văn đã đề xuất được cơ chế phản ứng tổng hợp quinazoline-2,4-dithione, thể hiện tư duy nghiên cứu và khả năng phân tích khoa học tốt của học viên, đồng thời là điểm tích cực về mặt học thuật của công trình.

5. Kết quả nghiên cứu của luận văn:

Luận văn đã đạt được một số kết quả đáng ghi nhận:

- Tổng hợp được nhiều dẫn xuất quinazoline từ 72a–72w.
- Xác định được điều kiện phản ứng tối ưu.
- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất tổng hợp được.
- Đề xuất được cơ chế phản ứng hình thành quinazoline-2,4-dithione.

Các kết quả cho thấy học viên có khả năng triển khai nghiên cứu thực nghiệm tương đối tốt và xử lý dữ liệu phù hợp.

6. Những hạn chế, thiếu sót của luận văn về nội dung và hình thức:

+ Còn lỗi chế bản, cần chỉnh lại

Câu hỏi: Tác giả có thể giải thích vì sao các dẫn xuất quinazoline-2,4-dithione chứa sulfur thường cho hoạt tính sinh học cao hơn các dẫn xuất quinazoline chứa oxygen tương ứng?

7. Nếu tác giả chưa viết bài báo khoa học thì nội dung của luận văn có thể được viết thành các bài báo để gửi đăng trên tạp chí khoa học, sách chuyên ngành hoặc tuyển tập công trình hội nghị khoa học cấp quốc gia, quốc tế hay không?

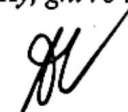
Các kết quả nghiên cứu có thể phát triển thành bài báo quốc tế hoặc trong nước về tổng hợp dị vòng chứa sulfur và hoạt tính sinh học của quinazoline.

8. Kết luận chung (khẳng định mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận văn Thạc sĩ; luận văn có thể đưa ra bảo vệ để nhận học vị Thạc sĩ được hay không?):

Luận văn đáp ứng tương đối tốt yêu cầu của một luận văn Thạc sĩ chuyên ngành Hóa hữu cơ. Học viên đã có khả năng nghiên cứu độc lập, triển khai thực nghiệm tốt và xử lý kết quả phù hợp. Luận văn đủ điều kiện để đưa ra bảo vệ trước Hội đồng chấm luận văn Thạc sĩ.

....., ngày tháng năm 20...

Người phân biện
(Ký, ghi rõ họ tên)



PGS.TS. Phạm Thế Chính

**BẢN GIẢI TRÌNH CHỈNH SỬA LUẬN VĂN
THEO KẾT LUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN VĂN THẠC SĨ**

Họ tên học viên: Phạm Quốc Trung Lớp: Hóa hữu cơ - 2024A - Hà Nội
Tên đề tài luận văn: Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của quinazoline và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được.

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 8 44 01 14

Người hướng dẫn khoa học: TS.Nguyễn Lê Anh

Ngày bảo vệ luận văn: 13/6/2026

Căn cứ biên Bản họp Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ, học viên đã chỉnh sửa luận văn như sau:

STT	Nội dung đề nghị bổ sung, chỉnh sửa	Nội dung đã bổ sung, chỉnh sửa
1	Chỉnh sửa phương pháp nghiên cứu trang 2.	Hoạt tính gây độc tế bào trên 2 dòng tế bào ung thư ở người (HepG2, MCF- 7) (trang số 2).
2	Bổ sung lý do chọn 9 hợp chất để thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư ở trang số 47	Do số lượng dẫn xuất quinazoline-2,4(1H,3H)-dithione tổng hợp được tương đối lớn, việc đánh giá hoạt tính gây độc tế bào được thực hiện trên một nhóm hợp chất đại diện nhằm khảo sát sơ bộ mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR). Các hợp chất được lựa chọn bao quát các hướng biến đổi cấu trúc chính của dãy nghiên cứu (trang số 47).



Lưu ý: Các chữ ký xác nhận cần gắn với nội dung trên cùng một trang giấy. Học viện sẽ không xác nhận nếu phần chữ ký tách rời với nội dung.

3	Chỉnh sửa phần biện luận xác định cấu trúc của hợp chất 72a trang 36-38	Tín hiệu xuất hiện ở δ 189.0 ppm được gán cho carbon thiocarbonyl (C=S) của khung quinazoline-4-thione (trang 36-38).
4	Bổ sung nhóm thế X trang 11	Nhóm thế X : I, Br, Cl
5	Bổ sung giải thích tại sao việc thay thế oxy bằng lưu huỳnh lại phá vỡ ái lực với đích tác dụng	Việc thay thế nhóm carbonyl (C=O) bằng nhóm thiocarbonyl (C=S) dẫn đến những thay đổi đáng kể về đặc tính hóa lý và điện tử của phân tử (trang 48)

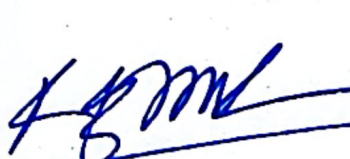
Lưu ý: Trong trường hợp Hội đồng yêu cầu xin ý kiến của 02 phản biện sau bảo vệ, học viên cần xin chữ ký của 02 phản biện xác nhận.

Hà Nội, ngày 17 tháng 6 năm 2026.

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

TẬP THỂ HƯỚNG DẪN

HỌC VIÊN


 Nguyễn Lê Anh

Trung
 Phạm Quốc Trung

XÁC NHẬN CỦA HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ
 KT.GIÁM ĐỐC
 PHÓ GIÁM ĐỐC



Nguyễn Thị Trung

