

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

**BÁO CÁO TÓM TẮT**

**ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP BỘ**

**TỔNG HỢP VÀ THỬ HOẠT TÍNH SINH HỌC  
CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT 2-(QUINOLIN-2-YL)-1,3-TROPOLON**

**Mã số: B2016-TNA-25**

**Chủ nhiệm đề tài: PGS. TS. Dương Nghĩa Bang**

**Thái Nguyên, 11/2018**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

**BÁO CÁO TÓM TẮT**

**ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP BỘ**

**TỔNG HỢP VÀ THỬ HOẠT TÍNH SINH HỌC  
CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT 2-(QUINOLIN-2-YL)-1,3-TROPOLON**

**Mã số: B2016-TNA-25**

**Xác nhận của tổ chức chủ trì**

**Chủ nhiệm đề tài**

**PGS. TS. Dương Nghĩa Bang**

**Thái Nguyên, 11/2018**

**DANH SÁCH CÁC THÀNH VIÊN THAM GIA NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI  
VÀ ĐƠN VỊ PHỐI HỢP CHÍNH**

**1. Danh sách các thành viên tham gia nghiên cứu đề tài**

| <b>TT</b> | <b>Họ và Tên</b>        | <b>Đơn vị công tác và lĩnh vực chuyên môn</b>                                  | <b>Nội dung nghiên cứu cụ thể được giao</b>   |
|-----------|-------------------------|--|---|
| 1         | PGS.TS. Phạm Thế Chính  | -Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN<br>- Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ  | - Nghiên cứu tài liệu, tư vấn chuyên môn, phụ trách giải quyết các vấn đề thực nghiệm         |
| 2         | TS. Dương Ngọc Toàn     | -Khoa Hoá học, Trường ĐH Sư Phạm - ĐHTN<br>- Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ   | - Nghiên cứu tài liệu, tư vấn chuyên môn, phụ trách giải quyết các vấn đề thực nghiệm         |
| 3         | TS . Hoàng Lâm          | - Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN<br>- Lĩnh vực chuyên môn: Hoá sinh   | - Tham gia nghiên cứu và giải quyết các vấn đề về thử hoạt tính sinh học của sản phẩm.        |
| 4         | PGS. TS Nguyễn Đăng Đức | - Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN<br>- Lĩnh vực chuyên môn: Hoá học    | - Nghiên cứu tài liệu, tư vấn chuyên môn trong các nghiên cứu phân tích cấu trúc của sản phẩm |
| 5         | TS. Trương Thị Thảo     | - Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN<br>- Lĩnh vực chuyên môn: Hoá học    | - Tham gia nghiên cứu cơ chế và tối ưu hoá phản ứng, làm công tác thực nghiệm                 |
| 6         | TS Vương Trường Xuân    | - Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN<br>- Lĩnh vực chuyên môn: Hoá học    | Tham gia nghiên cứu phân tích mẫu   |
| 7         | ThS. Vũ Tuấn Kiên       | - Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN<br>- Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ | - Tham gia nghiên cứu và làm công tác thực nghiệm.<br>- Đang là nghiên cứu sinh               |

| <b>TT</b> | <b>Họ và Tên</b>    | <b>Đơn vị công tác và lĩnh vực chuyên môn</b>  | <b>Nội dung nghiên cứu cụ thể được giao</b>                                     |
|-----------|---------------------|--|---|
| 8         | ThS. Khiếu Thị Tâm  | - Khoa Hoá học, Trường ĐH Khoa học - ĐHTN<br>- Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ       | - Tham gia nghiên cứu và làm công tác thực nghiệm.<br>- Đang là nghiên cứu sinh |
| 9         | CN. Hoàng Mạnh Linh | - Khoa Hoá học - Trường Đại học Khoa học - ĐHTN<br>- Lĩnh vực chuyên môn: Hoá hữu cơ | - Tham gia công tác thực nghiệm.<br>- Đang là Kỹ thuật viên                     |

## 2. Danh sách các đơn vị phối hợp chính

| <b>TT</b> | <b>Tên đơn vị trong và ngoài nước</b>                           | <b>Nội dung phối hợp nghiên cứu</b>   | <b>Họ và tên người đại diện đơn vị</b>                |
|-----------|---|---|---|
| 1         | Khoa Hoá học - Trường Đại học Sư Phạm -ĐHTN                     | - Phối hợp nghiên cứu và tổ chức trao đổi chuyên môn, tổ chức seminar khoa học          | - PGS TS Nguyễn Thị Hiền Lan<br>- Trưởng Khoa.        |
| 2         | Viện Hóa học – Viện Hàn Lâm KH & CN Việt nam                    | - Phối hợp nghiên cứu và tổ chức trao đổi chuyên môn, tổ chức seminar khoa học          | GS. TS Phạm Văn Tuyền<br>- Viện Trưởng                |
| 3         | Viện Hóa lý và Hóa Hữu cơ, Đại học Nam liên bang, Liên bang Nga | - Cung cấp tư liệu, trao đổi chuyên môn, phối hợp nghiên cứu, tổ chức seminar khoa học. | - TSKH. Anatoly Victorovic Metelitsa<br>- Viện trưởng |

## MỤC LỤC

|  |   |
|--|---|
| MỞ ĐẦU .....   | 1 |
| CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....   | 2 |
| 1.1. QUINOLIN [1,2,3,9].....   | 2 |
| 1.1.1. Giới thiệu chung về quinolin.....   | 2 |
| 1.1.2. Một số phương pháp tiêu biểu tổng hợp quinolin .....  | 2 |
| 1.2. TROPOLON.....   | 2 |
| 1.2.1. Vài nét về cấu tạo của tropolon [13] .....  | 2 |
| 1.2.2. Một số ứng dụng của dẫn xuất tropolon .....   | 3 |
| 1.2.3. Phương pháp tổng hợp $\alpha$ -tropolon. ....   | 3 |
| 1.2.4. Phương pháp tổng hợp $\beta$ -tropolon.....   | 3 |
| CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM.....   | 3 |
| 2.1. Sơ đồ tổng hợp .....  | 3 |
| 2.2. Phương pháp thực hiện. ....   | 4 |
| 2.3. Tổng hợp một số 1,2-benzoquinon.....  | 5 |
| 2.3.1. Tổng hợp 3,5-đi(tert-butyl)catechol .....   | 5 |
| 2.3.2. Tổng hợp 3,5-đi(tert-butyl)-1,2-benzoquinon.....  | 5 |
| 2.3.3. Tổng hợp 3,5-đi(iso-propyl)catechol .....   | 5 |
| 2.3.4. Tổng hợp 4,6-đi(iso-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon.....  | 5 |
| 2.4. Tổng hợp quinolin .....   | 5 |
| 2.4.1. Tổng hợp 2,8-đimetylquinolin-4(1H)-on.....  | 5 |
| 2.4.2. Tổng hợp các dẫn xuất của 4-clo-2,8-đimetylquinolin (6a-e) .....  | 5 |
| 2.5. Tổng hợp các dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon .....  | 5 |
| 2.5.1. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-đi(tert-butyl)-1,3-tropolon<br>(8a-g) .....  | 5 |
| 2.5.2. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolone<br>(9a-e) và 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolone (10a-e).... | 5 |
| 2.5.3. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolone và 2-<br>(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolone.....                             | 5 |
| 2.6. Chuyển hóa 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-<br>tropolone thành pentalene. ....  | 6 |

|  |    |
|--|----|
| CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....  | 8  |
| 3.1. Tổng hợp một số dẫn xuất của 1,2-benzoquinon.....   | 8  |
| 3.1.1. Tổng hợp 3,5-đi(tert-butyl)-1,2-benzoquinon từ catechol.....  | 8  |
| 3.1.2. Tổng hợp 4,6-đi(iso-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon từ catechol.....  | 8  |
| 3.2. Tổng hợp một số dẫn xuất 2,8-dimetyl quinolin.....  | 8  |
| 3.2.1. Tổng hợp 2,8-dimetylquinolin-4(1H)-on.....  | 8  |
| 3.2.2. Tổng hợp một số dẫn xuất của 4-clo-2,8-dimetylquinolin.....   | 8  |
| 3.2.3. Tổng hợp các dẫn xuất của 5-nitro-4-clo-2,8-dimetylquinolin.....  | 8  |
| 3.3. Tổng hợp một số dẫn xuất của 1,3-tropolon.....  | 8  |
| 3.3.1. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolone.....  | 8  |
| 3.3.2 Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolone (9a-g)<br>và 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolone (10a-g)..... | 8  |
| 3.3.3. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolone<br>(11a-h) và 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolone (12a-h).....              | 8  |
| 3.4. Chuyển hóa 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-<br>tropolone thành pentalene.....   | 9  |
| 3.5. Kết quả thử hoạt tính độc tế bào.....   | 9  |
| KẾT LUẬN.....  | 11 |
| KIẾN NGHỊ.....   | 12 |

**DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT**

|                  |   |   |
|------------------|---|---|
| IC <sub>50</sub> | : | Nồng độ ức chế 50%                                |
| KB               | : | Tế bào ung thư biểu mô                            |
| Hep-G2           | : | Tế bào ung thư gan                                |
| LU               | : | Tế bào ung thư phổi                               |
| MCF-7            | : | Tế bào ung thư vú                                 |
| IR               | : | Phổ hồng ngoại (Infrared spectroscopy)            |
| MS               | : | Phổ khối (Mass spectrometry)                      |
| NMR              | : | Phổ cộng hưởng từ hạt nhân                        |
| UV               | : | Phổ tử ngoại (Ultraviolet spectroscopy)           |
| X-ray            | : | Phương pháp phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X |

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

-----

**THÔNG TIN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1. Thông tin chung**

**Tên Đề tài:** Tổng hợp và thử hoạt tính sinh học của một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon

**Mã số:** B2016-TNA-25

**Chủ nhiệm đề tài:** PGS. TS. Dương Nghĩa Bang

Email: duongbang2009@gmail.com

Điện thoại: 0963666616

**Cơ quan chủ trì:** Đại học Thái Nguyên

**Thời gian thực hiện:** 2016-2017 (gia hạn 6/2018)

**2. Mục tiêu**

Tổng hợp được hoạt tính sinh học của một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon thử tính chất kháng ung thư. Nghiên cứu cấu trúc của chúng bằng phương pháp phổ hiện đại như NMR, MS.

**3. Tính mới và tính sáng tạo**

Đề tài đã nghiên cứu tổng hợp được nhiều hợp chất là dẫn xuất của 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon, trong đó có 25 hợp chất mới. Đã sử dụng các phương pháp phân tích hiện đại như IR, NMR, MS, X-ray để chứng minh cấu trúc hóa học của chúng. Nghiên cứu hoạt tính sinh học của 06 hợp chất tiêu biểu, cho kết quả rất khả quan về hoạt tính kháng một số dòng tế bào ung thư ở người.

**4. Kết quả nghiên cứu**

Qua quá trình thực hiện đề tài, nhóm nghiên cứu đã đạt được những kết quả tốt theo mục tiêu đề ra, cụ thể:

- Đã tổng hợp được 10 dẫn xuất quinolin từ các anilin tương ứng, trong đó có 04 quinolin mới.

- Đã tổng hợp được 08 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon, trong đó có 04 dẫn xuất mới.

- Đã tổng hợp được 07 dẫn xuất mới của 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon.



- Đã tổng hợp được 07 dẫn xuất mới của 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon.

- Đã tổng hợp được 08 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon, trong đó có 04 dẫn xuất mới.

- Đã tổng hợp được 05 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon, trong đó có 03 dẫn xuất mới.

- Đã chuyển hoá thành công hệ vòng 7 cạnh tropolon thành hệ vòng pentalen, mở ra một hướng đi mới trong tổng hợp hữu cơ.

- Đã nghiên cứu xác định cấu trúc của các hợp chất thu được bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, NMR, MS và X-ray

- Đã nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên 04 dòng tế bào ung thư ở người là tế bào ung thư biểu mô KB, tế bào ung thư gan Hep-G2, tế bào ung thư phổi LU và tế bào ung thư vú MCF-7 của 06 mẫu tropolon tiêu biểu đã tổng hợp được. Trong 06 mẫu tropolon nghiên cứu đã phát hiện 04 mẫu tropolon có hoạt tính gây độc tế bào rất cao (sấp xỉ Elipticine), đặc biệt là tác dụng lên các dòng KB, Hep-G2 và LU. Trong đó có mẫu **11b** có hoạt tính gây độc tế bào lên các dòng KB, Hep-G2 và LU cao hơn cả Elipticine. Từ đó cho thấy, các tropolon là những hợp chất có triển vọng tuyệt vời cho nghiên cứu các hợp chất chống ung thư mới.

## 5. Sản phẩm

### 5.1. Sản phẩm khoa học

1. Yury A. Sayapin, Duong Nghia Bang, Gusakov E. A., Dorogan I. V., Tkachev V. V., Gorkoves V. C., Komissarov V. N., Duong Ngoc Toan, Nguyen Dang Duc, Shilov G. V., Aldoshin S. M. and Minkin V. I. (2016), "Synthesis and structure of 5,7-diisopropyl-2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives", *Russian Chemical Bulletin*, (SCI), № 10, pp. 2461- 2468.

2. Duong Nghia Bang, Yury A. Sayapin (2018), "Синтез производных 5,6,7-трихлоро-1,3-трополонов и 4,5,6,7-тетрахлоро-1,3-трополонов на основе 3,4,5,6-тетрахлоро-1,2-бензохинона", *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*, № 6 (113), с. 14-16.

3. Duong Nghia Bang (2016), "Nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất quinolin của 4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon bằng phản ứng với 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinon", *Tạp chí Hóa học & Ứng dụng*, Số 3(35), tr. 61-63.

4. Duong Nghia Bang, Yury A. Sayapin, Gusakov E. A., Kolodina A. A., Dorogan I. V., Tkachev V. V., Hoang Lam, Pham The Chinh, Tran Dai Lam, Aldoshin S. M., Minkin V. I. (2016), "Synthesis of new 3-arylamino-2-(2-quinolyl)tropones", *Tạp chí hóa học*, Số 6E2, 54, tr. 242-247.

## **5.2. Sản phẩm đào tạo**

- Hướng dẫn 02 Luận văn thạc sĩ (đã bảo vệ)

1. Nguyễn Thị Bích Liên (2017), *Phân tích cấu trúc một số dẫn xuất 2-(4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon bằng phương pháp phân tích phổ NMR và MS*, Luận văn thạc sĩ, trường ĐH Khoa học – ĐHTN.

2. Nguyễn Xuân Minh (2017), *Phân tích cấu trúc một số dẫn xuất 2-(4-clo-7,8-dimethylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon bằng các phương pháp phổ hiện đại*, Luận văn thạc sĩ, trường ĐH Khoa học – ĐHTN.

- Hướng dẫn 02 đề tài sinh viên nghiên cứu khoa học

1. Nông Quốc Tập (2016), *Nghiên cứu tổng hợp một số 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon từ 4-clo-2-metylanilin*, Đề tài SV NCKH, xếp loại xuất sắc, trường ĐH Khoa học – ĐHTN.

2. Dương Thị Tươi (2016), *Nghiên cứu tổng hợp một số 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon từ 4-clo-2-metylanilin*, Đề tài SV NCKH, xếp loại xuất sắc, trường ĐH Khoa học – ĐHTN.

## **6. Phương thức chuyển giao, địa chỉ ứng dụng, tác động và lợi ích mang lại của kết quả nghiên cứu**

### **6.1. Phương thức chuyển giao**

- Kết quả của đề tài được công bố là các bài báo khoa học trên các tạp chí trong nước và quốc tế và các báo cáo khoa học tại các hội nghị khoa học cấp quốc gia và quốc tế.

- Được nộp thư viện làm tài liệu tham khảo phục vụ giảng dạy và học tập đại học và sau đại học chuyên ngành hoá hữu cơ, các hợp chất thiên nhiên, Hóa dược, v.v. tại Đại học Thái Nguyên.

### **6.2. Địa chỉ ứng dụng**

- Là tài liệu tham khảo cho cán bộ làm công tác nghiên cứu, giảng viên giảng dạy về hoá học, Tổng hợp hữu cơ, Hóa dược.

- Làm tư liệu cho các công ty dược nghiên cứu làm tư liệu phát triển các loại thuốc mới đặc biệt là trong lĩnh vực phát triển thuốc kháng ung thư.

- Có thể chuyển giao nếu các công ty, doanh nghiệp có nhu cầu nghiên cứu phát triển thuốc

### **6.3. Tác động và lợi ích mang lại của kết quả nghiên cứu**

#### **6.3.1. Đối với lĩnh vực giáo dục và đào tạo**

- Phục vụ công tác đào tạo đại học và sau đại học tại ĐH Thái Nguyên, kết quả của đề tài là tài liệu tham khảo tốt cho sinh viên, học viên cao học, nghiên cứu sinh và cán bộ giảng dạy ngành Hóa học tại Đại học Thái Nguyên.

#### **6.3.2. Đối với lĩnh vực khoa học và công nghệ có liên quan**

- Kết quả của đề tài có ý nghĩa đặc biệt trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ nói chung và trong lĩnh vực hóa học các hợp chất dị vòng nói riêng. Kết quả công bố của đề tài giúp cho các nhà khoa học trong nước và trên thế giới đang nghiên cứu trong lĩnh vực này có thêm thông tin bổ ích về những dẫn xuất mới quinolin có cấu trúc và hoạt tính sinh học lý thú.

#### **6.3.3. Đối với phát triển kinh tế-xã hội**

- Kết quả của đề tài góp phần nâng cao số lượng các hợp chất có hoạt tính sinh học cao, làm tăng sự lựa chọn đối tượng và giảm đáng kể kinh phí trong việc nghiên cứu sản xuất các loại thuốc mới. Góp phần vào quá trình tìm ra các chủng thuốc mới phục vụ nhân dân.

#### **6.3.4. Đối với tổ chức chủ trì và các cơ sở ứng dụng kết quả nghiên cứu**

- Nâng cao năng lực nghiên cứu cho nhóm nghiên cứu đề tài.
- Tăng cường hợp tác nghiên cứu khoa học của cán bộ Đại học Thái Nguyên với các cơ sở khác ở trong và ngoài nước.
- Các công ty dược phẩm có thêm những lựa chọn nghiên cứu để tìm ra chủng thuốc mới trong lĩnh vực ức chế sự phát triển của các chủng tế bào ung thư

Ngày....tháng ... năm 2018

**Tổ chức chủ trì**

Ngày ....tháng 12 năm 2018

**Chủ nhiệm đề tài**

**PGS.TS. Dương Nghĩa Bang**

## INFORMATION ON RESEARCH RESULTS

### 1. General Information

**Project title:** Synthesis and study the biological activity of some derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolones

**Code number:** B2016-TNA-25

**Coordinator:** Assoc. Prof. Duong Nghia Bang

Email: [duongbang@gmail.com](mailto:duongbang@gmail.com)

Phone: 0963666616

**Implementing institution:** Thai Nguyen University

**Duration:** From 1/2016 to 12/2017 (Extension: June 2018)

### 2. Objectives

To synthesize biological activity of some 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolone derivatives tested anti-cancer properties. To study their structures by modern spectral methods such as NMR, MS.

### 3. Creativeness and inovativeness

The research project has synthesized many compounds that are 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolone derivatives, of which there are 25 new compounds. Modern analytical methods such as IR, NMR, MS, X-ray are used to demonstrate their structural formulas. Through the biological activity of 6 typical compounds, it showed that research results on activity against some human cancer cell lines are very positive.

### 4. Research results

Through the implementation of the research project, the research team has achieved good results according to its objectives, namely:

- There are 10 quinoline derivatives synthesized from the corresponding anilines, of which, there are four new quinolines.

- There are 8 derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolone synthesized, of which, there are 4 new derivatives.

- There are 7 new derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolone synthesized.

- There are 7 new derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(iso-propyl)-1,3-tropolone synthesized.

- There are 8 derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolone synthesized, of which, there are 4 new derivatives.

- There are 5 derivatives of 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone synthesized, of which, there are 3 new derivatives.

- The tropolone ring system with has been successfully transformed into pentalene ring system. This is to open up a new direction in organic synthesis.

- It has studied structure determination of compounds obtained by modern spectral methods such as IR, NMR, MS and X-ray

- It has studied in vitro cytotoxic activity of four human cancer cell lines namely KB epithelial cells, Hep-G2 liver cancer cells, LU lung cancer cells and MCF-7 breast cancer cells of 6 typical tropolone samples synthesized. In 6 studied samples of tropolone, it has found that there were four troponines having very high cytotoxic activity (nearly equivalent to Elipticine), especially the effects on KB, Hep-G2 and LU lines. Of which, sample 11b has cytotoxic activity on KB, Hep-G2 and LU lines higher than that of Elipticine. It has thereby shown that troponins are compounds having have great prospects for research on novel anti-cancer compounds.

## 5. Products

### 5.1. Scientific publications

1. Yury A. Sayapin, Duong Nghia Bang, Gusakov E. A., Dorogan I. V., Tkachev V. V., Gorkov V. C., Komissarov V. N., Duong Ngoc Toan, Nguyen Dang Duc, Shilov G. V., Aldoshin S. M. and Minkin V. I. (2016), "Synthesis and structure of 5,7-diisopropyl-2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives", *Russian Chemical Bulletin*, (SCI), № 10, pp. 2461- 2468.

2. Duong Nghia Bang, Yury A. Sayapin (2018), "Synthesis derivatives of 5,6,7-trichloro-1,3-tropolones and 4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolones of 3,4,5,6-tetrachloro-1,2-benzoquinones based", *Russian journal Actual problems of the humanities and natural sciences*, № 6 (113), c. 14-16.

3. Duong Nghia Bang (2016), "Study on synthesis of some quinolines derivatives of 4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolones by reaction with 3,4,5,6-tetrachloro-1,2-benzoquinones", *Vietnamese Journal of Chemistry and Applied*, V. 3(35), pp. 61-63.

4. Duong Nghia Bang, Yury A. Sayapin, Gusakov E. A., Kolodina A. A., Dorogan I. V., Tkachev V. V., Hoang Lam, Pham The Chinh, Tran Dai Lam, Aldoshin S. M., Minkin V. I. (2016), "Synthesis of new 3-arylamino-2-(2-quinolyl)tropones", *Vietnamese Journal of Chemistry*, № 6E2, V. 54. p. 242-247.

### 5.2. Training results

#### - 02 master of theses

1. Nguyen Thi Bich Lien (2017), *Structural analysis of some derivatives of 2-(4-chloro-6,8-dimethylquinolin-2-yl) -5,6,7-trichloro-1,3-tropolones by methods NMR and MS*, TNU - Thai Nguyen University of Sciences.

2. Nguyen Xuan Minh (2017), *Structural analysis of some derivatives of 2-(4-chloro-7,8-dimethylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolones by some modern spectroscopic methods*, TNU - Thai Nguyen University of Sciences.

**- 02 scientific research students**

1. Nong Quoc Tap (2016), *Synthesis of some 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolones from 4-chloro-2-methylanilines*, TNU - Thai Nguyen University of Sciences.

2. Duong Thi Tuoi (2016), *Synthesis of some 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetrachloro-1,3-tropolones from 4-chloro-2-methylanilines*, TNU - Thai Nguyen University of Sciences.

**6. Transfer alternatives, application institutions, impacts and benefits of research results**

**6.1. Transfer method**

- The research results are scientific articles published in national and international journals and scientific reports at national and international scientific conferences.

- This research article is submitted at library to be as a reference material for teaching and learning of undergraduate and graduate programs in major of organic chemistry, natural compounds, pharmaceutical chemistry, etc. at Thai Nguyen University.

**6.2. Application address**

- It is a reference material for researchers, lecturers teaching in chemistry, organic synthesis, pharmaceutical chemistry.

- It is a documentation for pharmaceutical companies to develop new drug type, especially in the field of development of anti-cancer drugs.

- It can be transferred if companies and enterprises have demand for research and development of drugs

**6.3. Effects and benefits of research results**

*6.3.1. In term of the education and training field*

- It is to serve undergraduate and postgraduate training at Thai Nguyen University. The results of the research project are good reference material for undergraduate and graduate students, master and doctoral students and lecturers in chemistry at Thai Nguyen university.

*6.3.2. In term of relevant science and technology*

- The results of this research project have special significance in the field of organic synthesis in general and in that of heterocyclic chemistry in particular. The results of research project. The published results of research project will help Vietnam and international scientists who are working in this field to have more

useful information about the new quinoline derivatives having structures and interesting biological activities .

*6.3.3. In term of the socio-economic development*

- The results of research project have contributed to raising the number of highly bioactive compounds, increasing the choice of subjects and significantly reducing the cost of research into the production of new drugs. It contributes to the process of finding new strains serving people.

Top of Form

---

Bottom of Form

*6.3.4. In term of the implementing institution and establishments applying research results*

- The team of research project is improved the research capacity
- The scientific research cooperation of Thai Nguyen University's staffs with other other facilities in Vietnam and abroad is strengthened.
- Pharmaceutical companies have more research options to find new strains of medications in the field of the growth inhibition of cancer cell strains.

.....day.... month -----2018

Thai Nguyen University

*Date: December ....., 2018*

The Principal Investigator of the project

Assoc. Prof.Dr. Duong Nghia Bang

## MỞ ĐẦU

Những hợp chất hữu cơ có chứa hệ quinolin, tropolon thể hiện có hoạt tính sinh học đa dạng. Nhiều hợp chất đã được sử dụng làm thành phần chính trong một số loại thuốc lưu hành trên thị trường. Quinin (thuốc chống sốt rét), Sopcain (thuốc gây mê), plasmoxin và acrikhin (thuốc chống sốt rét), Colsamin (thuốc chống mụn nhọt, khối u), Colchicin (chống bệnh gút). Những công trình của [3-6,9-12, 20,30-32] Zhe-Shan Quan, Rui-Hua Guo, Hitomi Suzuki, Maria Koufaki, Minkin V.I, Redington RL, Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Triệu.v.v. cho thấy nhiều nhà hóa học trong nước cũng như trên thế giới tập trung nghiên cứu trong lĩnh vực này.

Chính vì vậy, chúng tôi lựa chọn đề tài **“Tổng hợp và thử hoạt tính sinh học của một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon”** nhằm nghiên cứu tổng hợp thêm những hợp chất mới làm cơ sở và tăng thêm sự lựa chọn trong các ngành công nghiệp có liên quan tới chúng.

Mục tiêu của đề tài là nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất quinolin của 1,3-tropolon bằng phản ứng xúc tác axit của một số 1,2-benzoquinon với 2-methylquinolin. Nghiên cứu xác định cấu trúc của chúng bằng các phương pháp phổ hiện đại như NMR, MS và X-ray. Nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào in vitro trên một số dòng tế bào ung thư ở người nhằm đưa ra định hướng ứng dụng sản phẩm.



## CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Trong chương này, đề tài đã đưa ra giới thiệu tổng quát về quinolin, tropolon. Sơ lược một số công bố tiêu biểu trước đây về ứng dụng cũng như hoạt tính sinh học của các hợp chất có chứa hệ quinolin, chứa hệ tropolon. Các phương pháp tổng hợp, các công bố về tổng hợp những hợp chất có chứa hệ quinolin, chứa hệ tropolon.

### 1.1. QUINOLIN [1,2,7,8]

#### 1.1.1. Giới thiệu chung về quinolin

Phần này đưa ra giới thiệu tổng quát về quinolin. Sơ lược một số công bố tiêu biểu trước đây về ứng dụng cũng như hoạt tính sinh học của các hợp chất có chứa hệ quinolin

#### 1.1.2. Một số phương pháp tiêu biểu tổng hợp quinolin

Phần này đưa ra giới thiệu các phương pháp tổng hợp, các công bố về tổng hợp những hợp chất có chứa hệ quinolin

*1.1.2.1. Đi từ arylamin và hợp chất cacbonyl  $\alpha, \beta$ -không no. Tổng hợp Skraup và tổng hợp Doebner-von Miller*

*1.1.2.2. Đi từ arylamin và hợp chất 1,3-điacbonyl. Tổng hợp Combes.*

*1.1.2.3. Đi từ o-axylanilin và hợp chất cacbonyl có nhóm  $\alpha$ -metylen. Tổng hợp Friedlander*

*1.1.2.4. Đi từ isatin và hợp chất cacbonyl có nhóm  $\alpha$ -metylen. Tổng hợp Pfitzinger.*

*1.1.2.5. Đi từ bazơ Schiff thom và ankin.*

*1.1.2.6. Một số nghiên cứu tiêu biểu trong nước về quinolin*

### 1.2. TROPOLON

#### 1.2.1. Vài nét về cấu tạo của tropolon [13]

Phần này đưa ra giới thiệu tổng quát về cấu trúc của hệ tropolon. Các đồng phân cấu tạo của tropolon.

### 1.2.2. Một số ứng dụng của dẫn xuất tropolon

Phần này đưa ra giới thiệu sơ lược một số công bố tiêu biểu trước đây về ứng dụng cũng như hoạt tính sinh học của một số hợp chất có chứa hệ tropolon

### 1.2.3. Phương pháp tổng hợp $\alpha$ -tropolon.

Phần này đưa ra giới thiệu các phương pháp tổng hợp, các công bố về tổng hợp những hợp chất có chứa hệ  $\alpha$ -tropolon.

### 1.2.4. Phương pháp tổng hợp $\beta$ -tropolon.

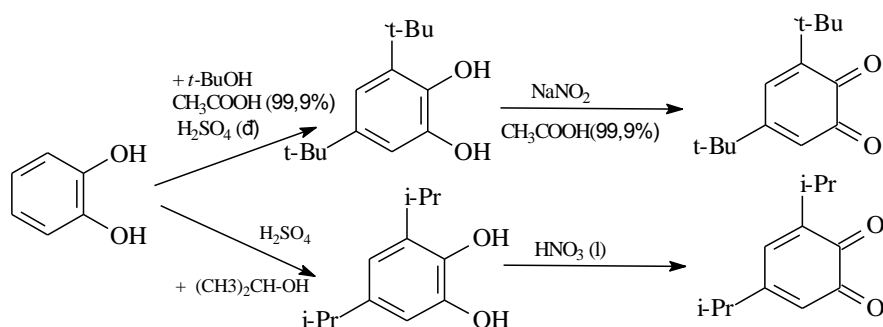
Phần này đưa ra giới thiệu các phương pháp tổng hợp, các công bố về tổng hợp những hợp chất có chứa hệ  $\beta$ -tropolon.

## CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM

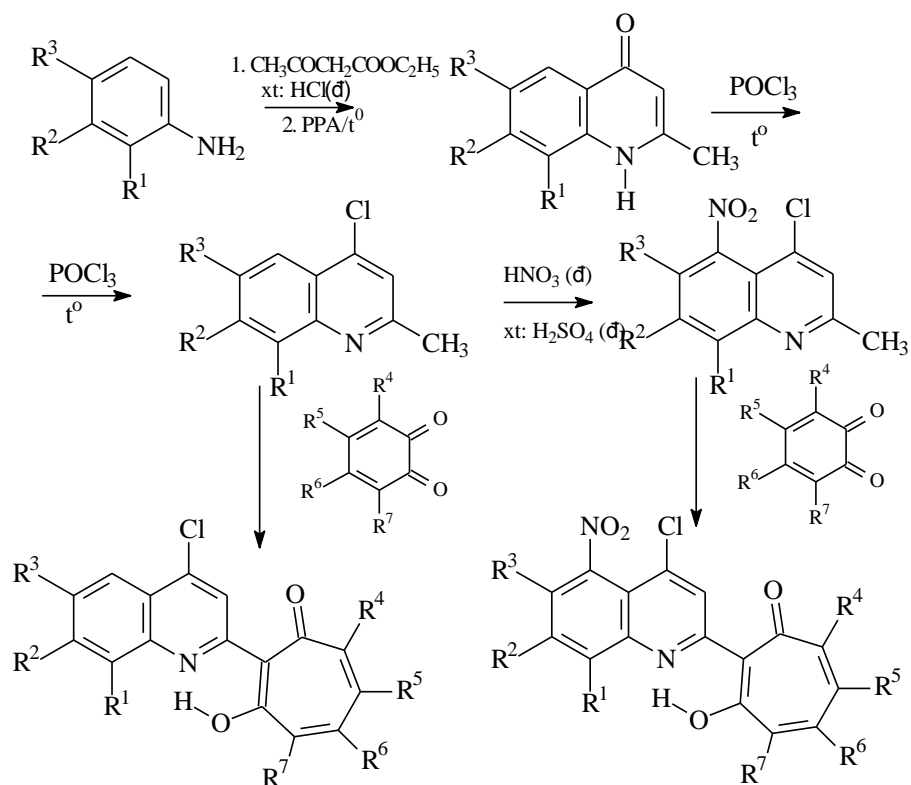
Trong chương này, đề tài đã mô tả cụ thể các phương pháp tiến hành nghiên cứu thực nghiệm của đề tài. Các phương pháp tổng hợp các chất đầu là 1,2-benzoquinon, 2,8-dimethylquinolin. Tổng hợp các dẫn xuất 2-(quinolin-2yl)-1,3-tropolon. Chuyển hóa các dẫn xuất 2-(quinolin-2yl)-1,3-tropolon thành những hợp chất có cấu trúc lý thú. Nghiên cứu hoạt tính sinh học của một số hợp chất tiêu biểu.

### 2.1. Sơ đồ tổng hợp

Sơ đồ 2.1.



Sơ đồ 2.2.



## 2.2. Phương pháp thực hiện.

- Sắc kí bản mỏng thực hiện trên bản mỏng silicagel tráng sẵn trên bản nhôm mỏng (Merk), Sắc kí cột sử dụng bột silicagel (Merk), Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> trên cột thủy tinh
- Nhiệt độ nóng chảy thực hiện trong ống capila đo trong glyxerol đun nóng
- Hóa chất thực hiện được cung cấp bởi hãng Sigma – Aldrich, Merck, Trung Quốc, Việt Nam, tùy vào phản ứng cụ thể.
- Nhiệt độ nóng chảy thực hiện trong ống capila đo trong glyxerol.
- Phổ NMR - <sup>1</sup>H và NMR – <sup>13</sup>C thực hiện trên máy “Bruker-Advance 500 MHz” và “Bruker-DRX300” (300.13MHz)
- Phổ MS được đo trên máy Agilent 1260 Series Single Quadrupole LC/MS Systems.
- Phổ IR của các chất nghiên cứu được ghi trên máy Spectrum Two Perkin Elmer tại Phòng Hóa dược, Viện Hoá học, đo ở dạng ép viên với KBr rắn.
- Thực nghiệm làm tại phòng thí nghiệm Hóa hữu cơ, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học - ĐHTN.

### 2.3. Tổng hợp một số 1,2-benzoquinon

Trong phần này, đề tài đã mô tả cụ thể các phương pháp tiến hành nghiên cứu thực nghiệm của đề tài. Các phương pháp tổng hợp các chất đầu là 1,2-benzoquinon.

2.3.1. Tổng hợp 3,5-đi(*tert*-butyl)catechol

2.3.2. Tổng hợp 3,5-đi(*tert*-butyl)-1,2-benzoquinon

2.3.3. Tổng hợp 3,5-đi(*iso*-propyl)catechol

2.3.4. Tổng hợp 4,6-đi(*iso*-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon

### 2.4. Tổng hợp quinolin

Trong phần này, đề tài đã mô tả cụ thể các phương pháp tiến hành nghiên cứu thực nghiệm của đề tài. Các phương pháp tổng hợp các chất đầu là 2,8-đimetylquinolin.

2.4.1. Tổng hợp 2,8-đimetylquinolin-4(1H)-on

2.4.2. Tổng hợp các dẫn xuất của 4-clo-2,8-đimetylquinolin (6a-e)

2.4.3. Tổng hợp các dẫn xuất của 5-nitro-4-clo-2,8-đimetylquinolin (7a-e)

### 2.5. Tổng hợp các dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon

Trong phần này, đề tài đã mô tả cụ thể các phương pháp tiến hành nghiên cứu thực nghiệm của đề tài. Các phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-1,3-tropolon.

2.5.1. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-đi(*tert*-butyl)-1,3-tropolon (8a-g)

2.5.2. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolone (9a-e) và 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (10a-e)

2.5.3. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon và 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon

2.5.3.1. Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (13a-h):

2.5.3.2. Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12a-e):

## 2.6. Chuyển hóa 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolone thành pentalen.

Trong phần này, đề tài đã mô tả cụ thể các phương pháp tiến hành nghiên cứu thực nghiệm của đề tài. Các phương pháp chuyển hóa một số dẫn xuất 2-(quinolin-2yl)-1,3-tropolon thành những hợp chất có cấu trúc lý thú.

*(R,S)-2-(4-chloro-6,8-dimethyl-1H-quinolin-2-yliden)-5-tert-butyl-3,3,3a-trimethyl-3,3a-dihdropenta-len-1,6(2H,6aH)-dion (13).*

## 2.7. Thử hoạt tính độc tế bào.

Sau khi tổng hợp, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn 06 mẫu tropolon tiêu biểu để thử hoạt tính độc tế bào là: 2-(5-nitro-4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon (**8h**), 2-(5-nitro-4-clo-7,8-dimetyl quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (**11b**), 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (**11f**), 2-(5-nitro-4,6-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (**11h**), 2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimetylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (**12b**), 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-metylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (**12d**) làm mẫu thử hoạt tính độc tế bào. Các dòng tế bào ung thư nghiên cứu được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy phù hợp có bổ sung thêm 10% huyết thanh phôi bò (FBS) và các thành phần cần thiết khác ở điều kiện tiêu chuẩn (5% CO<sub>2</sub>; 37° C; độ ẩm 98%). Tùy thuộc vào đặc tính của từng dòng tế bào khác nhau mà lựa chọn thời gian cấy phù hợp.

Thử độc tế bào: 200 µl dung dịch tế bào ở pha loãng có nồng độ  $3 \times 10^4$  tế bào/ml được đưa vào các giếng thử (sử dụng môi trường RPMI 1640 cho các dòng tế bào HepG2, MCF7, KB; môi trường DMEM cho LU-1). Tiếp theo, mẫu thí nghiệm được bổ sung vào giếng ở các nồng độ 128 µg/ml; 32 µg/ml; 8 µg/ml; 2 µg/ml và 0,5µg/ml. Ủ đĩa ở điều kiện: 37° C, 5% CO<sub>2</sub> trong 3 ngày, giếng đối chứng chỉ chứa 200 µl dung dịch tế bào mà không chứa mẫu thử. Bổ sung 50 µl MTT (nồng độ 1mg/ml trong môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh). Ủ ở 37°C, 4 giờ. Loại bỏ môi trường, bổ sung 100 µl DMSO, lắc đều và đọc độ hấp thụ (A) của dung dịch tạo thành trong các giếng ở bước sóng 540 nm trên máy quang phổ TECAN GENIOS.

Khả năng ức chế sự phát triển của tế bào được tính theo công thức:

$$\% \text{ Ức chế} = \frac{\text{Giá trị IC}_{50} \text{ của tế bào đối chứng} - \text{Giá trị IC}_{50} \text{ của hợp chất}}{\text{Giá trị IC}_{50} \text{ của tế bào đối chứng}} \times 100\%$$

Sau một thời gian chúng tôi đã nhận được kết quả rất khả quan với dòng tế bào KB, dòng tế bào HepG2 và dòng Lu đối với các hợp chất **11b**, **11h**, **12b** và **12d**. Kết quả cụ thể được trình bày trên Bảng 1.

Bảng 1:

| STT                | Tên mẫu   | Giá trị IC <sub>50</sub> (µg/ml) |             |              |           |
|--------------------|---|----------------------------------|-------------|--------------|-----------|
|                    |   | KB                               | HepG2       | Lu           | MCF7      |
| 1                  | 2-(5-nitro-4,6-điclo-8-methylquinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon ( <b>8h</b> ) | >128                             | >128        | >128         | >128      |
| 2                  | 2-(5-nitro-4-clo-7,8-dimethylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon( <b>11b</b> )  | <b>0,32</b>                      | <b>0,30</b> | <b>0,1</b>   | 2,50      |
| 3                  | 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-methylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon ( <b>11f</b> ) | 4,1                              | 60,6        | 128          | >128      |
| 4                  | 2-(5-nitro-4,6-điclo-8-methylquinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon ( <b>11h</b> ) | <b>0,59</b>                      | <b>0,59</b> | <b>2,57</b>  | 5,25      |
| 5                  | 2-(5-nitro-4-clo-6,8-dimethylquinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon ( <b>12b</b> )      | <b>0,54</b>                      | <b>1,55</b> | <b>3,58</b>  | 11,81     |
| 6                  | 2-(5-nitro-4,7-điclo-8-methylquinolin-2-yl)- 5,6,7-triclo-1,3-tropolon ( <b>12d</b> )     | <b>&lt;2</b>                     | Không thử   | <b>&lt;2</b> | Không thử |
| <b>Ellipticine</b> |   | 0,32                             | 0,35        | 0,42         | 0,43      |

## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trong chương này, đề tài đã mô tả cụ thể các phương pháp biện luận kết quả nghiên cứu của đề tài. Dựa vào các kết quả phân tích cấu trúc như phổ IR, NMR, MS và X-ray để xác định cấu trúc của các hợp chất thu được. Phân tích kết quả thử hoạt tính sinh học của một số hợp chất tiêu biểu để đưa ra định hướng ứng dụng cho sản phẩm.

### 3.1. Tổng hợp một số dẫn xuất của 1,2-benzoquinon

Trong phần này, đề tài đã mô tả cụ thể các biện luận kết quả nghiên cứu thực nghiệm của đề tài để xác định cấu trúc của một số chất đầu là 1,2-benzoquinon.

3.1.1. Tổng hợp 3,5-đi(*tert*-butyl)-1,2-benzoquinon từ catechol

3.1.2. Tổng hợp 4,6-đi(*iso*-propyl)-5-nitro-1,2-benzoquinon từ catechol

### 3.2. Tổng hợp một số dẫn xuất 2,8-dimetyl quinolin

Trong phần này, đề tài đã mô tả cụ thể các biện luận kết quả nghiên cứu thực nghiệm của đề tài để xác định cấu trúc của một số chất đầu là dẫn xuất của 2,8-dimetyl quinolin.

3.2.1. Tổng hợp 2,8-dimetylquinolin-4(1H)-on

3.2.2. Tổng hợp một số dẫn xuất của 4-clo-2,8-dimetylquinolin

3.2.3. Tổng hợp các dẫn xuất của 5-nitro-4-clo-2,8-dimetylquinolin

### 3.3. Tổng hợp một số dẫn xuất của 1,3-tropolon

Trong phần này, đề tài đã mô tả cụ thể các biện luận kết quả nghiên cứu thực nghiệm của đề tài, dựa vào các kết quả phân tích cấu trúc như phổ IR, NMR, MS và X-ray để chứng minh cấu trúc của các dẫn xuất của 1,3-tropolon tổng hợp được.

3.3.1. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(*tert*-butyl)-1,3-tropolon

3.3.2 Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon (9a-g) và 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-di(*iso*-propyl)-1,3-tropolon (10a-g)

3.3.3. Tổng hợp một số dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (11a-h) và 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12a-h)

3.3.3.1. Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)- 4,5,6,7-tetraclor-1,3-tropolon (11a-h):

3.3.3.2. Tổng hợp 2-(quinolin-2-yl)- 5,6,7-triclo-1,3-tropolon (12a-e):

### 3.4. Chuyển hóa 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(*tert*-butyl)-1,3-tropolon thành pentalen.

Trong phần này, đề tài đã mô tả cụ thể các phương pháp biện luận kết quả nghiên cứu của đề tài. Dựa vào các kết quả phân tích cấu trúc như phổ IR, NMR, MS và X-ray để xác định cấu trúc của các hợp chất pentalen là kết quả phản ứng chuyển hóa từ 2-(6,8-dimethyl-4-chloroquinolin-2-yl)-5,7-di(*tert*-butyl)-1,3-tropolon.

(*R,S*)-2-(4-chloro-6,8-dimethyl-1*H*-quinolin-2-yliden)-5-*tert*-butyl-3,3,3a-trimethyl-3,3a-dihydropenta-len-1,6(2*H*,6a*H*)-dion.

### 3.5. Kết quả thử hoạt tính độc tế bào

Trong phần này, đề tài đã mô tả cụ thể các phương pháp biện luận kết quả nghiên cứu của đề tài. Phân tích kết quả thử hoạt tính sinh học của một số hợp chất tiêu biểu để đưa ra định hướng ứng dụng cho sản phẩm.

Phương pháp thử khả năng gây độc tế bào *in vitro* được Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI) xác nhận là phép thử gây độc tế bào chuẩn nhằm sàng lọc, phát hiện các chất có khả năng kìm hãm sự phát triển hoặc diệt tế bào ung thư ở điều kiện *in vitro*.

Các dòng tế bào ung thư ở người được cung cấp từ bộ sưu tập giống chuẩn Hoa Kỳ (American Type Culture Collection – ATCC) gồm: Tế bào ung thư biểu mô KB(*Human epidermic carcinoma*), ung thư gan Hep-G2(*Hepatocellular carcinoma*), ung thư phổi LU(*Human lung carcinoma*) và ung thư vú MCF-7(*Human breast carcinoma*).

Thử độc tế bào: 200  $\mu$ l dung dịch tế bào ở pha loãng có nồng độ  $3 \times 10^4$  tế bào/ml được đưa vào các giếng thử (sử dụng môi trường RPMI 1640 cho các dòng tế bào HepG2, MCF7, KB; môi trường DMEM cho LU-1). Tiếp theo, mẫu thí nghiệm được bổ sung vào giếng ở các nồng độ 128  $\mu$ g/ml; 32  $\mu$ g/ml; 8  $\mu$ g/ml; 2  $\mu$ g/ml và 0,5  $\mu$ g/ml. Ủ đĩa ở điều kiện: 37°C, 5% CO<sub>2</sub> trong 3 ngày, giếng đối chứng chỉ chứa 200  $\mu$ l dung dịch tế bào mà không chứa mẫu thử. Bổ sung 50  $\mu$ l MTT (nồng độ 1mg/ml trong môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh)[35,36]. Ủ ở 37°C, 4 giờ. Loại bỏ môi trường, bổ sung 100  $\mu$ l DMSO, lắc đều và đọc độ hấp thụ



(A) của dung dịch tạo thành trong các giếng ở bước sóng 540 nm trên máy quang phổ TECAN GENIOS.

Kết quả thử hoạt tính sinh học của một số mẫu tropolon tiêu biểu trong khuôn khổ đề tài đã tổng hợp, được mô tả ở bảng 1.

Theo kết quả thử hoạt tính ở bảng 1 ta thấy hợp chất **8h** hầu như không thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với các dòng tế bào nói trên, có thể do có chứa các nhóm tert-butyl có cấu trúc rất lớn. Tuy nhiên, khi chúng ta thay thế các nhóm tert-butyl bằng các nguyên tử clo thì hoạt tính sinh học tăng lên rất mạnh mẽ. Nhìn vào bảng 1, chúng ta thấy rằng toàn bộ các hợp chất **11b**, **11f**, **11h**, **12b**, **12d** đều thể hiện hoạt tính gây độc tế bào rất mạnh đối với cả 04 dòng tế bào nói trên, đặc biệt là 03 dòng tế bào là ung thư biểu mô **KB**, tế bào ung thư gan **Hep-G2** và tế bào ung thư phổi **LU**.

Tốt nhất là hợp chất **11b** ức chế với nồng độ nhỏ hơn Ellipticine với cả ba dòng, cụ thể: Khả năng ức chế của **11b** sự phát triển của tế bào ung thư biểu mô KB (nồng độ  $IC_{50}$  = 0,32  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,32  $\mu$ g/ml), tế bào ung thư gan Hep-G2 (nồng độ  $IC_{50}$  = 0,30  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,35  $\mu$ g/ml) và đặc biệt là tế bào ung thư phổi LU (nồng độ  $IC_{50}$  = 0,1  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,42  $\mu$ g/ml), thậm chí đối với dòng tế bào ung thư vú MCF-7 thì chất **11b** cũng thể hiện khả năng ức chế tuyệt vời (nồng độ  $IC_{50}$  = 2,5  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,43  $\mu$ g/ml). Đây là trường hợp đặc biệt, rất hiếm gặp các hợp chất đạt được khả năng như vậy.

Hợp chất **11h** cũng thể hiện hoạt tính rất ấn tượng, các nồng độ ức chế cũng sát si ellipticine, cụ thể: Khả năng ức chế của **11h** sự phát triển của tế bào ung thư biểu mô KB (nồng độ  $IC_{50}$  = 0,59  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,32  $\mu$ g/ml), tế bào ung thư gan Hep-G2 (nồng độ  $IC_{50}$  = 0,59  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,35  $\mu$ g/ml), tế bào ung thư phổi LU (nồng độ  $IC_{50}$  = 2,57  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,42  $\mu$ g/ml), thậm chí đối với dòng tế bào ung thư vú MCF-7 thì chất **11b** cũng thể hiện khả năng ức chế tuyệt vời (nồng độ  $IC_{50}$  = 5,25  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,43  $\mu$ g/ml). Đây cũng là kết quả rất tốt và cũng có thể nói đây là một trường hợp đặc biệt, rất hiếm gặp các hợp chất đạt được khả năng như vậy.

Đối với một số mẫu thử 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-triclo-1,3-tropolon **12**, hoạt tính gây độc tế bào có giảm đôi chút so với các mẫu 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetreclo-1,3-tropolon **11**, tuy nhiên kết quả cũng rất ấn tượng và nổi trội.

Hợp chất **12b** cũng thể hiện hoạt tính rất ấn tượng, các nồng độ ức chế cũng sát si ellipticine, cụ thể: Khả năng ức chế của **12b** sự phát triển của tế bào ung thư biểu mô KB (nồng độ  $IC_{50}$  = 0,54  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,32  $\mu$ g/ml), tế bào ung thư gan Hep-G2 (nồng độ  $IC_{50}$  = 1,55  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 3,58  $\mu$ g/ml), tế bào ung thư phổi LU (nồng độ  $IC_{50}$  = 3,58  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,42  $\mu$ g/ml), thậm chí đối với dòng tế bào ung thư vú MCF-7 thì chất **12b** cũng thể hiện khả năng ức chế tuyệt vời (nồng độ  $IC_{50}$  = 11,81  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,43  $\mu$ g/ml). Đây cũng là kết quả rất tốt và cũng có thể nói đây là một trường hợp đặc biệt, rất hiếm gặp các hợp chất đạt được khả năng như vậy.

Đối với hợp chất **12d**, mặc dù chỉ kiểm tra với 02 dòng tế bào là KB và LU nhưng cho thấy kết quả cũng rất khả quan, cụ thể: Khả năng ức chế của **12d** sự phát triển của tế bào ung thư biểu mô KB (nồng độ  $IC_{50}$  < 2,0  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,32  $\mu$ g/ml), tế bào ung thư phổi LU (nồng độ  $IC_{50}$  < 2,0  $\mu$ g/ml so với ellipticine là 0,42  $\mu$ g/ml). Chỉ số này cũng được xem là rất tốt đối với một hợp chất hữu cơ.

Như vậy, chúng ta có thể thấy rằng trong số các mẫu thử thì các tropolon **11b**, **11h**, **12b** và **12d** là những chất có triển vọng tuyệt vời cho nghiên cứu các hợp chất chống ung thư mới. Cần phải đầu tư

## KẾT LUẬN

Trong thời gian thực hiện đề tài, nhóm nghiên cứu đã đạt được những kết quả tốt theo mục tiêu đề ra, cụ thể:

- Đã tổng hợp được 10 dẫn xuất quinolin từ các aniline tương ứng, trong đó có 04 quinolin mới.
- Đã tổng hợp được 08 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,7-di(tert-butyl)-1,3-tropolon, trong đó có 04 dẫn xuất mới.

- Đã tổng hợp được 07 dẫn xuất mới của 2-(quinolin-2-yl)-5,7-diiso-propyl-1,3-tropolon.
- Đã tổng hợp được 07 dẫn xuất mới của 2-(quinolin-2-yl)-4-nitro-5,7-diisopropyl-1,3-tropolon.
- Đã tổng hợp được 08 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-4,5,6,7-tetracloro-1,3-tropolon, trong đó có 04 dẫn xuất mới.
- Đã tổng hợp được 05 dẫn xuất 2-(quinolin-2-yl)-5,6,7-tricloro-1,3-tropolon, trong đó có 03 dẫn xuất mới.
- Đã chuyển hoá thành công hệ vòng 7 cạnh tropolon thành hệ vòng pentalen, mở ra một hướng đi mới trong tổng hợp hữu cơ.
- Đã nghiên cứu xác định cấu trúc của các hợp chất thu được bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, NMR, MS và X-ray
- Đã nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên 04 dòng tế bào ung thư ở người là tế bào ung thư biểu mô KB, tế bào ung thư gan Hep-G2, tế bào ung thư phổi LU và tế bào ung thư vú MCF-7 của 06 mẫu tropolon tiêu biểu đã tổng hợp được. Trong 06 mẫu tropolon nghiên cứu đã phát hiện 04 mẫu tropolon có hoạt tính gây độc tế bào rất cao (sấp xỉ Elicipticine), đặc biệt là tác dụng lên các dòng KB, Hep-G2 và LU. Trong đó có mẫu **11b** có hoạt tính gây độc tế bào lên các dòng KB, Hep-G2 và LU cao hơn cả Elicipticine. Từ đó cho thấy, các tropolon là những hợp chất có triển vọng tuyệt vời cho nghiên cứu các hợp chất chống ung thư mới.

## KIẾN NGHỊ

Kết quả đề tài thu được nhiều hợp chất mới là dẫn xuất quinolin của tropolon. Đây là những hợp chất có khả năng thể hiện hoạt tính sinh học quý báu. Tuy nhiên, trong phạm vi đề tài này, tác giả chỉ có thể kiểm tra hoạt tính sinh học của một số ít hợp chất đó do nhiều lí do khác nhau. Kính mong Bộ Giáo dục và Đào tạo có thể tạo điều kiện thuận lợi cho nhóm tác giả trong khuôn khổ các đề tài tiếp theo hoặc các chương trình nghiên cứu khác để có thể nghiên cứu sâu hơn về hoạt tính sinh học và đưa ra định hướng ứng dụng.