



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0036725

(51)^{2020.01} C07D 273/02

(13) B

(21) 1-2021-04034

(22) 02/07/2021

(45) 25/08/2023 425

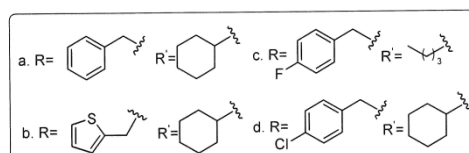
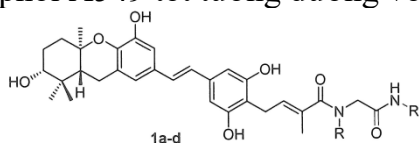
(43) 25/08/2021 401

(73) Viện Hóa sinh biển - Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VN)
18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

(72) Phạm Văn Cường (VN); Đoàn Thị Mai Hương (VN); Nguyễn Thùy Linh (VN); Vũ Văn Nam (VN); Trần Văn Hiệu (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP BÁN TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT SCHWEINFURTHIN CÓ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO UNG THƯ

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp bán tổng hợp các dẫn xuất của của schweinfurthin có công thức (1a-1d) từ hợp chất schweinfurthin G phân lập từ cây Bạch đàn nam (*Macaranga tanarius*) với sự thay thế dung môi hữu cơ bằng chất lỏng ion dưới tác động của vi sóng trong phản ứng oxy hóa và áp dụng phản ứng đa thành phần Ugi, nhằm rút ngắn thời gian thực hiện phản ứng, tăng hiệu suất phản ứng, nâng cao hiệu quả kinh tế, tiết kiệm năng lượng, bảo vệ môi trường. Bốn dẫn xuất của schweinfurthin (1a-1d) đều thể hiện hoạt tính đối với 4 dòng tế bào ung thư biểu mô KB, ung thư gan Hep3B, ung thư phổi A549 và ung thư máu HL60. Đặc biệt là cả 4 hợp chất (1a-1d) thể hiện hoạt tính rất tốt đối với dòng tế bào ung thư máu HL-60 với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0.013 ± 0.002 đến 0.061 ± 0.003 $\mu\text{g/ml}$, tốt hơn đối chứng dương ellipticin ($IC_{50} = 0.33 \pm 0.04$ $\mu\text{g/ml}$). Bốn hợp chất (1a-1d) thể hiện hoạt tính đối với 2 dòng tế bào ung thư là ung thư gan Hep3B và ung thư phổi A549 tốt tương đương với chất đối chứng dương ellipticin.



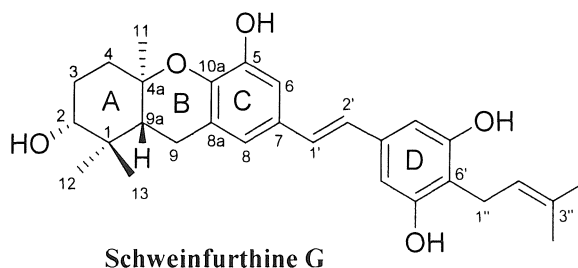
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp bán tổng hợp các dẫn xuất mới của schweinfurthin chứa nhóm thế diamit từ hợp chất schweinfurthin G phân lập từ cây Bạch đàn nam (*Macaranga tanarius*) qua 6 bước. Trong quá trình tổng hợp, chất lỏng ion đã được tổng hợp và sử dụng thay thế dung môi hữu cơ dưới sự chiếu xạ của vi sóng trong phản ứng oxy hóa với tác nhân Dess–Martin periodinan, đồng thời thực hiện phản ứng đa thành phần Ugi (multi-component reaction) để gắn các nhóm thế có chứa diamit vào nhóm thế prenyl nhằm làm tăng tính ưa nước của hoạt chất, làm cho hoạt chất dễ hấp thu trong cơ thể. Đây là các phương pháp tổng hợp tiên tiến, nhằm rút ngắn thời gian thực hiện phản ứng, tăng hiệu suất phản ứng, nâng cao hiệu quả kinh tế, tiết kiệm năng lượng, thân thiện với môi trường. Các dẫn xuất tổng hợp được đều thể hiện hoạt tính tốt đối với 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm là ung thư biểu mô KB, ung thư gan Hep3B, ung thư phổi A549 và ung thư máu HL60. Cho đến nay chưa có công trình công bố nào về việc tổng hợp và hoạt tính sinh học của các dẫn xuất của schweinfurthin chứa nhóm thế diamit.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

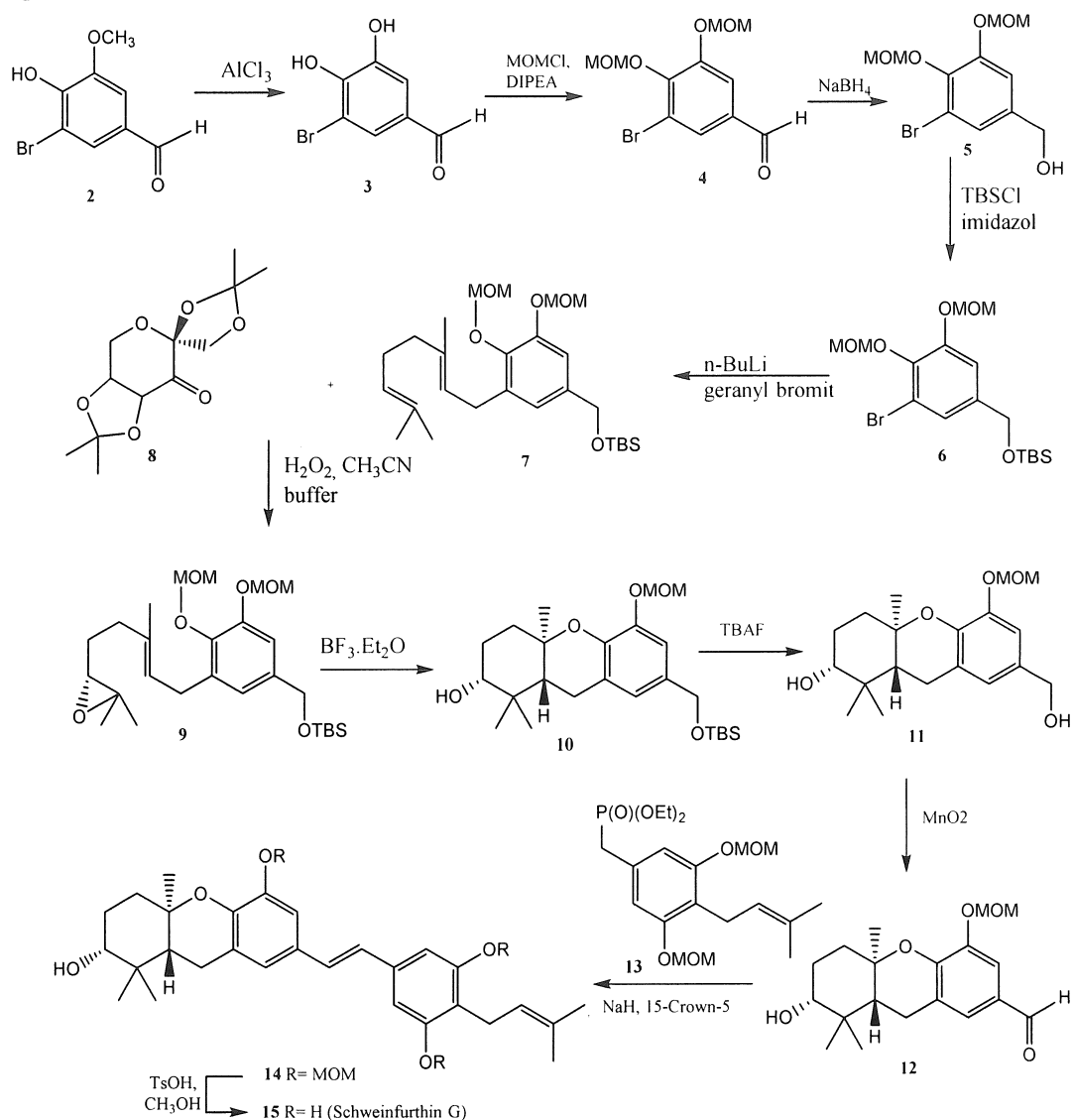
Hiện nay, việc nghiên cứu tìm ra các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học phục vụ cho phát triển thuốc đang được các nhà khoa học trên thế giới rất quan tâm. Với nguồn thực vật dồi dào và phong phú, cùng với sự đa dạng về hệ sinh thái và môi trường sống, các loài thực vật Việt Nam được đánh giá rất cao về tiềm năng khai thác các hợp chất có hoạt tính sinh học. Cho đến nay đã có nhiều hợp chất có nguồn gốc thảo dược dùng để chữa bệnh ung thư, HIV/DIDS, Alzheimer và bệnh sốt rét rất hiệu quả. Các hợp chất thiên nhiên này còn là các hợp chất dẫn đường trong việc phát triển các thuốc mới như là việc tiến hành tổng hợp hoặc bán tổng hợp các hoạt chất mới có hoạt tính cao hơn và ít tác dụng phụ hơn trong điều trị.

Trong số các hợp chất thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư có các hợp chất schweinfurthin. Schweinfurthin thuộc lớp chất stilben được phân lập từ 1 số loài *Macaranga* thuộc họ Thầu dầu (Euphorbiaceae). Cho đến nay đã có 17 hợp chất schweinfurthin (schweinfurthin A-Q) được phân lập từ chi *Macaranga*. Các kết quả thử nghiệm cho thấy nhiều hợp chất schweinfurthin thể hiện hoạt tính gây độc tế bào rất tốt, trong đó có hợp chất schweinfurthin G. Hợp chất schweinfurthin G lần đầu tiên được phân lập từ dịch chiết quả của loài *Macaranga alnifolia*. Kết quả khảo sát khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư buồng trứng ở người A280 cho thấy hợp chất schweinfurthin G thể hiện hoạt tính gây độc tế bào tốt với giá trị IC_{50} là 0,39 μ M (Yoder et al., *J. Nat. Prod.*, **2007**, 70(3), 342–346).



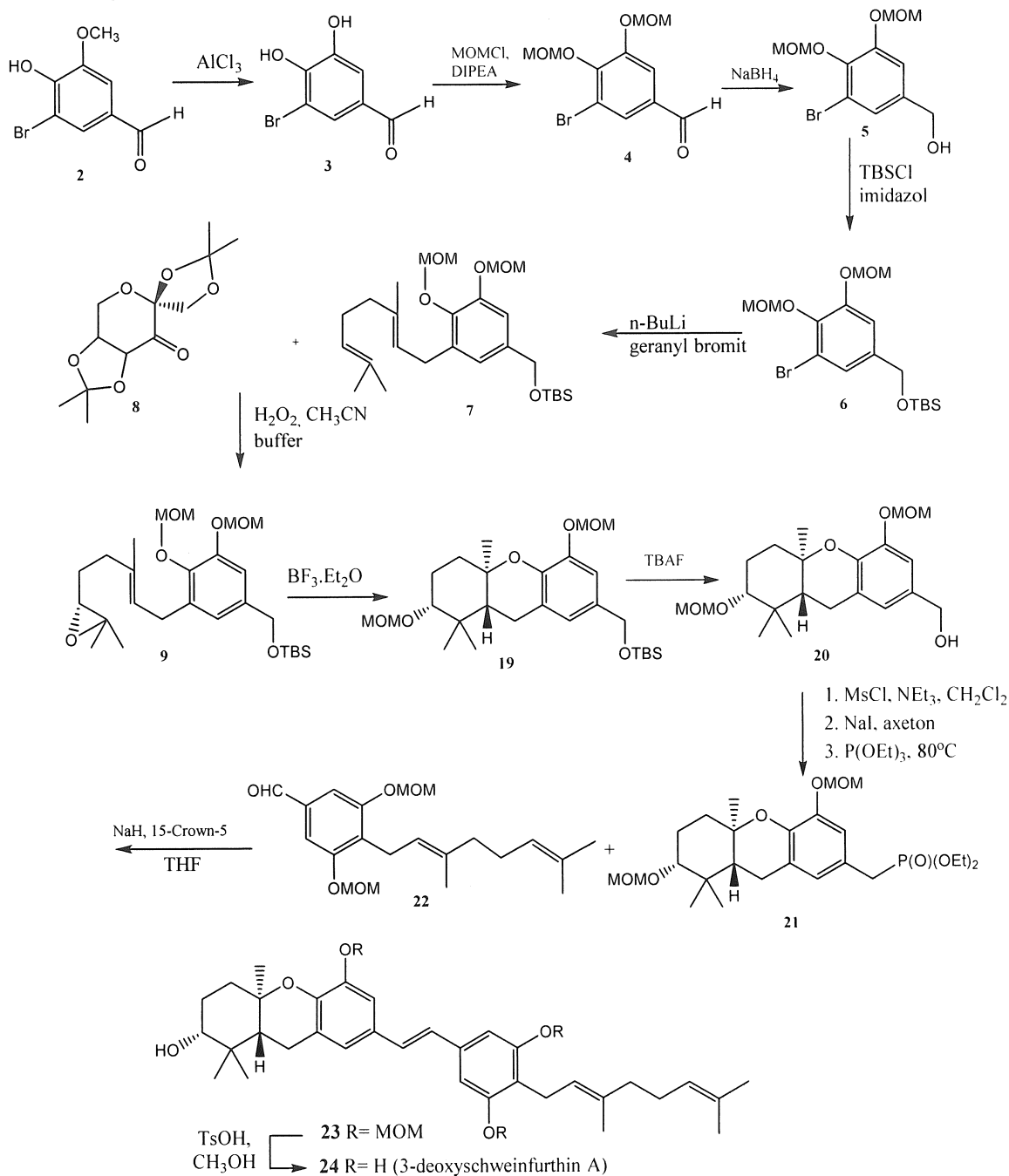
Với hoạt tính sinh học lý thú nên các hợp chất schweinfurthin đã thu hút sự quan tâm

của nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới trong việc tổng hợp toàn phần và tổng hợp các analog của chúng. Hợp chất schweinfurthin G đã được Mente và cộng sự tổng hợp từ hợp chất bromovanillin (2) qua 11 bước (Mente et al. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7963–7970). Đầu tiên là phản ứng loại nhóm methyl với tác nhân AlCl_3 tạo hợp chất ancol có công thức (3), sau đó bảo vệ 4 nhóm OH bằng tác nhân MOMCl thu được hợp chất có công thức (4). Thực hiện phản ứng khử nhóm andehit bằng tác nhân NaBH_4 cho hợp chất ancol có công thức (5). Tiếp theo, nhóm OH được bảo vệ bằng tác nhân TBSCl thu được hợp chất (6). Thực hiện phản ứng với tác nhân geranyl bromit với sự có mặt của $n\text{-BuLi}$ để gắn nhóm thế geranyl cho hợp chất có công thức (7). Tiếp theo là phản ứng epoxi hóa tạo hợp chất epoxy có công thức (9). Thực hiện phản ứng đóng vòng thu được hợp chất có công thức (10). Tiếp theo, loại nhóm bảo vệ TBS bằng tác nhân TBAF cho hợp chất ancol (11). Thực hiện phản ứng oxy hóa với tác nhân MnO_2 thu được hợp chất andehit có công thức (12). Cuối cùng là phản ứng gắn kết hợp chất andehit (12) với phosphonate (13), rồi loại bỏ nhóm bảo vệ MOM thu được hợp chất schweinfurthin G có công thức (15).



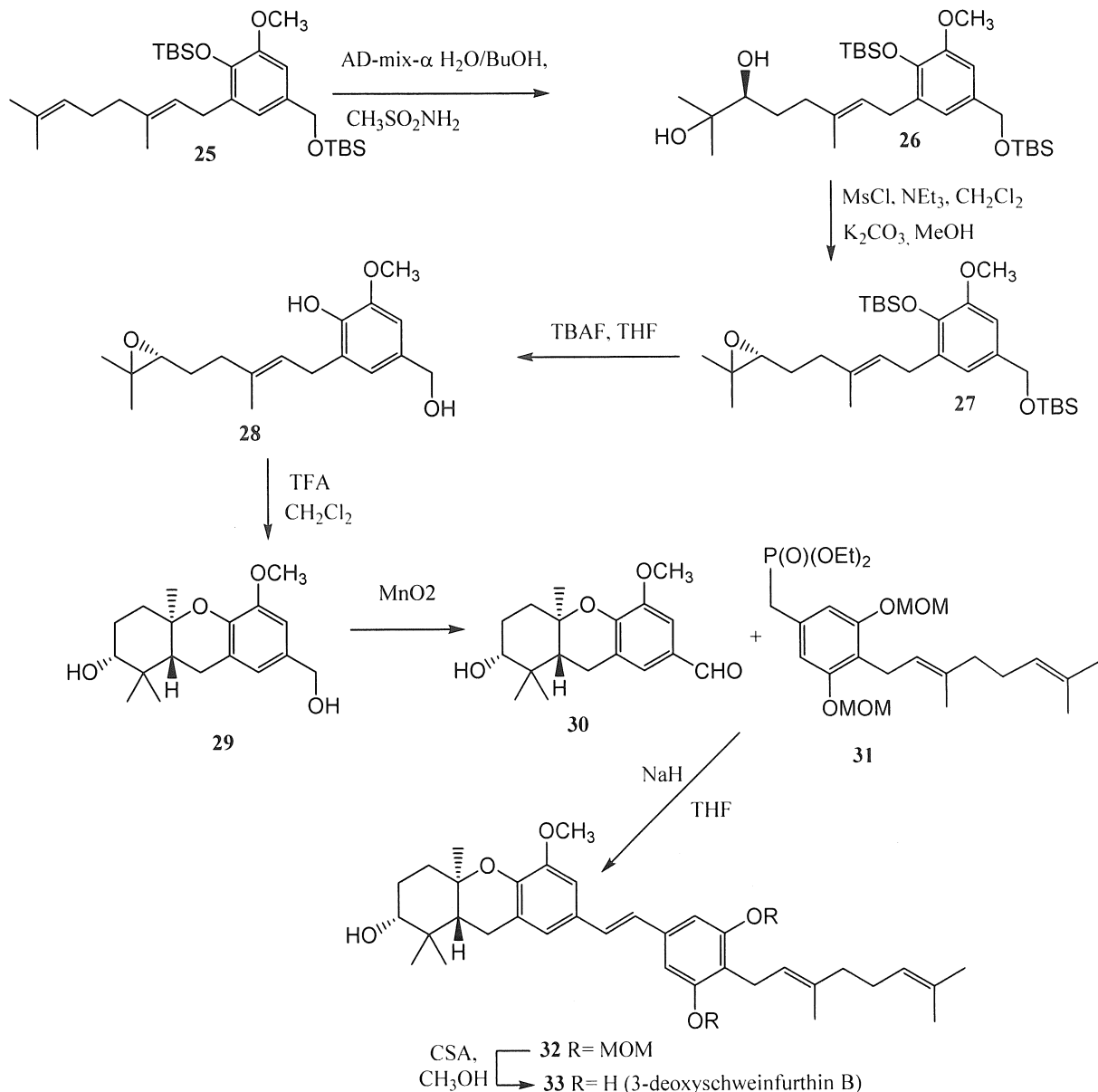
Cho đến nay, theo thống kê trên SciFinder, có khoảng 50 analog của schweinfurthin đã được tổng hợp. Hoạt tính chống ung thư của lớp chất schweinfurthin được nghiên cứu nhiều và lớp chất này được nhận định sẽ là các tác nhân điều trị ung thư mới (Jinwoong et al., *Curr Med Chem Anticancer Agents*, **2002**, 2(4):485-537). Dây chất schweinfurthin này đã được xác định có tính ức chế chọn lọc cao và hiện nay đã được bảo hộ bản quyền trong việc điều trị ung thư

não (Patent: US 2012/0095089 A1). Ngoài ra, lớp chất này cũng đã được bảo hộ bản quyền cho điều trị bệnh ung thư vú (Patent: US 8637685 B2). Một dẫn xuất khác là 3-deoxyschweinfurthin A cũng đã được tổng hợp từ hợp chất bromovanillin (**2**) qua 13 bước (Mente et al. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7963–7970). Quy trình tổng hợp đến chất có công thức số **20** gần giống với phương pháp tổng hợp hợp chất schweinfurthin G. Tiếp theo, hợp chất phosphonat có công thức (**21**) được tổng hợp từ ancol **20** lần lượt với 3 tác nhân MsCl, NaI và P(OEt)₃. Thực hiện phản ứng ngưng tụ HWE giữa hợp chất phosphonat có công thức (**21**) với andehit có công thức (**22**) tạo hợp chất stilben (**23**). Bước cuối cùng là loại nhóm bảo vệ MOM với TsOH trong MeOH cho hợp chất 3-deoxyschweinfurthin A có công thức (**24**).

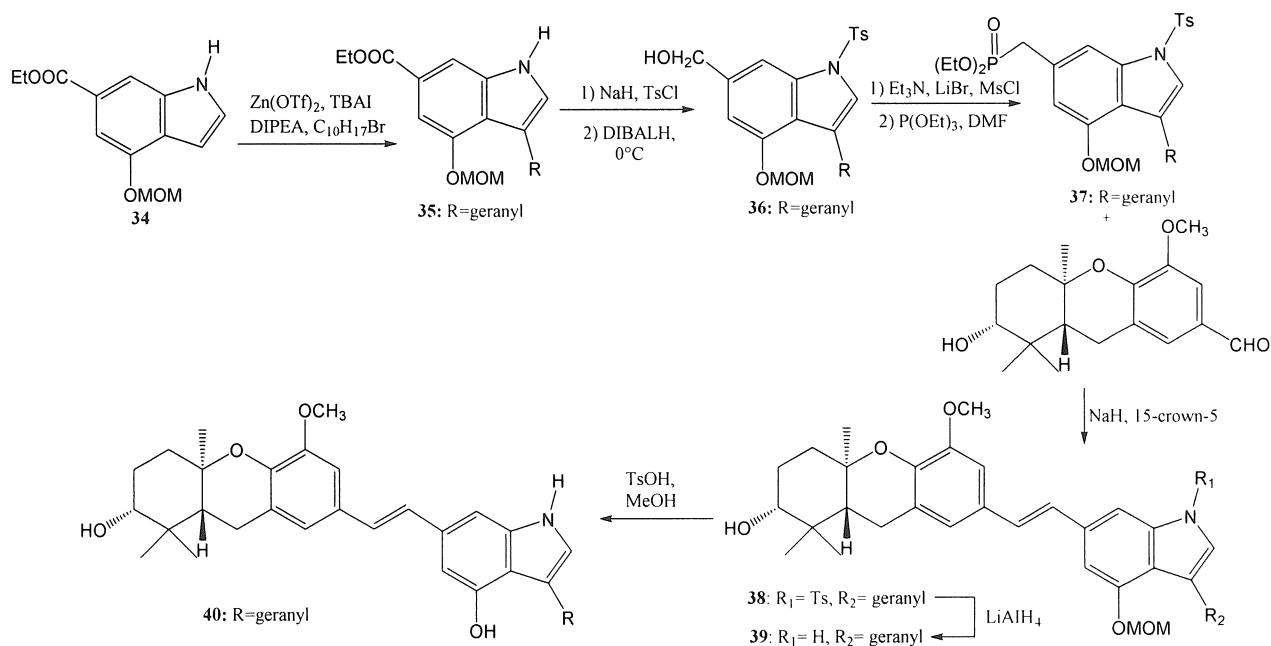


Vào năm 2005, Neighbors và cộng sự đã công bố quy trình tổng hợp hợp chất 3-deoxyschweinfurthin B từ hợp chất dien có công thức (**25**) qua 7 bước (Neighbors et al. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 925–931). Hợp chất dien có công thức (**25**) đã được công bố tổng hợp trước đó từ hợp chất thương mại vanillin với hiệu suất tổng qua 7 bước là 60%. Đầu tiên là cho hợp

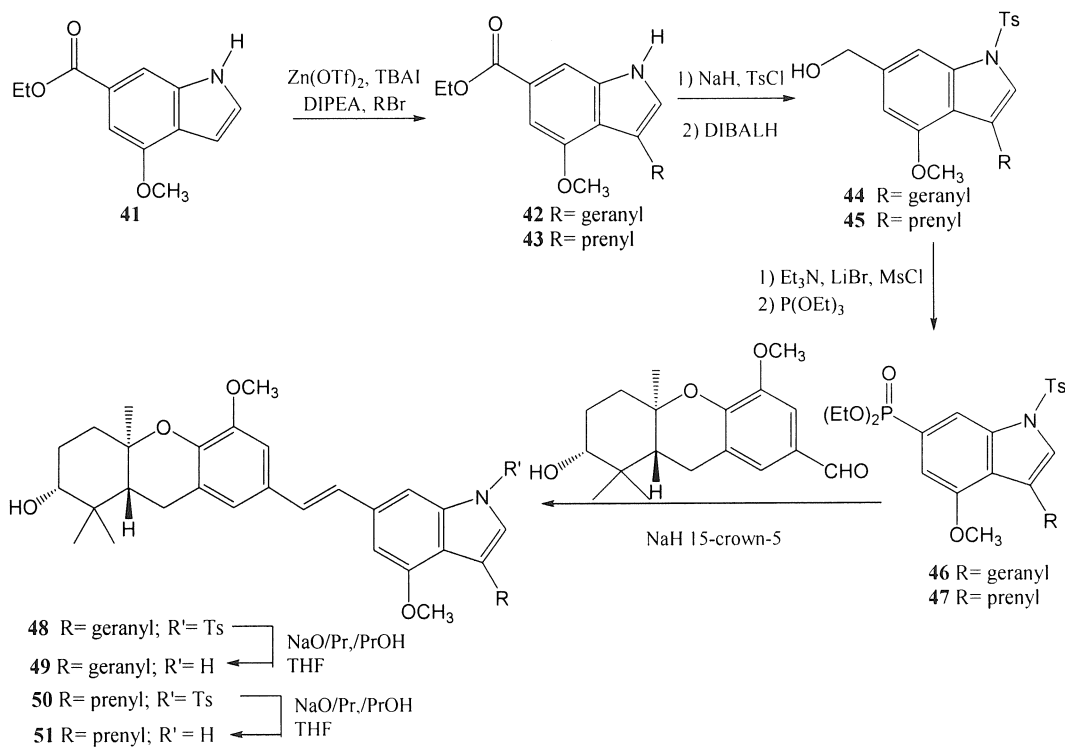
chất dien tác dụng với AD-mix- α với sự có mặt của metansulfonamit cho hợp chất diol có công thức (26). Tiếp theo là phản ứng epoxy hóa cho hợp chất epoxy có công thức (27). Loại nhóm bảo vệ TBS bằng tác nhân TBAF cho hợp chất ancol (28). Thực hiện phản ứng đóng vòng thu được hợp chất có công thức (29). Tiếp theo, thực hiện phản ứng oxy hóa với tác nhân MnO_2 thu được hợp chất andehit có công thức (30). Cuối cùng là phản ứng ngưng tụ để gắn kết hợp chất andehit (30) với phosphonate (31), rồi loại bỏ nhóm bảo vệ MOM thu được hợp chất 3-deoxyschweinfurthin B có công thức (33). Đây là một hợp chất có hoạt tính gây độc tế bào ung thư tốt đối với một số dòng tế bào ung thư thử nghiệm.



Mười hai dẫn xuất indol của schweinfurthin được tổng hợp vào năm 2014 (John et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2014**, 22, 2542–2552). Kết quả thử hoạt tính cho thấy một số hợp chất thể hiện hoạt tính tốt đối với dòng tế bào ung thư SF-295 ví dụ như hợp chất 40 thể hiện hoạt tính với giá trị $\text{GI}_{50}=89$ nM. Trong phương pháp này, nhóm OH được bảo vệ bằng MOMO, sau đó gắn nhóm geranyl, tiếp tục bảo vệ amin bằng TsCl rồi tạo hợp chất phosphonat có công thức (37). Cuối cùng, thực hiện phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất phosphonat với hợp chất andehit chứa 3 vòng hexahydroxanthen, rồi loại nhóm bảo vệ thu được hợp chất stilben tương ứng có công thức (40).



Các analog khác như **49**, **51** cũng thể hiện hoạt tính tốt với giá trị GI_{50} nằm trong khoảng 10-110 nM (John et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, **2014**, 22, 2542–2552). Giống như dẫn xuất trên, phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất là bảo vệ nhóm OH, rồi gắn vào vòng indol các nhóm thế khác nhau, sau đó thực hiện phản ứng ngưng tụ với hợp chất andehit chứa 3 vòng hexahydroxanthen tạo hợp chất stilben tương ứng.



Khi nghiên cứu về mối tương quan giữa hoạt tính – cấu trúc của lớp chất cho thấy cần phải giữ nguyên cấu trúc vòng A, B, C (tricyclic hexahydroxanthen) và nối đôi *E*-configuration vì các vị trí này quyết định hoạt tính sinh học của chất (pharmacophore), có thể thay đổi nhóm thế prenyl ở vị trí C-6' hoặc loại bỏ nhóm OH ở vị trí C-3, nhóm OH ở vị trí C-5 thể hiện hoạt

tính tốt hơn nhóm methoxy ở vị trí C-5. Như vậy có thể thấy hoạt tính sinh học của các hợp chất scheinfurthin phụ thuộc vào tổng thể cấu trúc hóa học của chúng. Điều này đã mở ra xu hướng tiếp cận mới là nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của các hợp chất scheinfurthin, có cấu trúc hóa học đơn giản hơn nhưng vẫn giữ được hoạt tính chống ung thư. Đồng thời việc bán tổng hợp các dẫn xuất của scheinfurthin còn nhằm tìm kiếm các chất thể hiện hoạt tính chống ung thư tốt và dễ hấp thu hơn nhờ gắn các nhóm thế ưa nước.

Mặc dù thể hiện hoạt tính chống ung thư tốt, tuy nhiên các hợp chất schweinfurthin còn thể hiện độc tính tương đối cao và cấu trúc chứa nhiều nhóm thế kị nước. Nhằm khắc phục các nhược điểm trên, các dẫn xuất mới chứa nhóm diamit gắn vào nhóm thế prenyl được tổng hợp. Hợp chất schweinfurthin G được phân lập từ loài Bạch đàn Nam (*Macaranga tanarius*), với hàm lượng tương đối cao với hiệu suất H= 0,1% so với nguyên liệu thô (Doan Thi Mai Huong et al, Vietnam J. Chem., 2020, 58 (3), 338-342). Chính vì vậy việc nghiên cứu bán tổng hợp các dẫn xuất schweinfurthin và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất tổng hợp được nhằm tạo ra các hoạt chất mới có hoạt tính cao hơn và ít tác dụng phụ hơn trong điều trị là một việc làm cần thiết và có ý nghĩa khoa học.

Với mục tiêu nghiên cứu quy trình bán tổng hợp các dẫn xuất schweinfurthin mới, tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất mới chứa nhóm diamit gắn vào nhóm thế prenyl từ hợp chất schweinfurthin G được phân lập từ loài Bạch đàn Nam (*Macaranga tanarius*) qua 6 bước. Cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu nào công bố việc tổng hợp các dẫn xuất chứa nhóm diamit gắn vào nhóm thế prenyl của schweinfurthin. Tác giả sáng chế đã thực hiện phản ứng đa thành phần Ugi (multi-component reaction) và tổng hợp chất lỏng ion để sử dụng thay thế dung môi hữu cơ độc hại, dưới sự chiếu xạ của vi sóng trong phản ứng oxy hóa với tác nhân Dess–Martin periodinan. Phản ứng sử dụng sự chiếu xạ của vi sóng đặc biệt rút ngắn thời gian phản ứng, tiết kiệm năng lượng, thân thiện với môi trường vì có thể không sử dụng dung môi trong quá trình phản ứng. Cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu nào sử dụng phản ứng đa thành phần Ugi, chất lỏng ion và sự hỗ trợ của vi sóng trong quá trình tổng hợp các hợp chất schweinfurthin. Đây là các phương pháp tổng hợp tiên tiến, nhằm rút ngắn thời gian thực hiện phản ứng, nâng cao hiệu quả kinh tế, tiết kiệm năng lượng, thân thiện với môi trường.

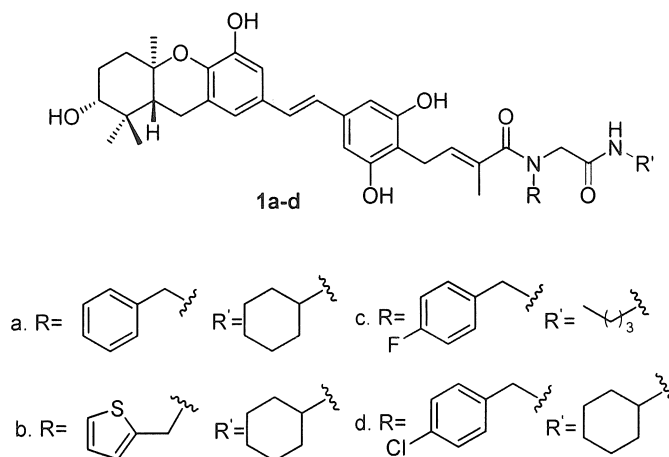
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế cập đến phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của schweinfurthin có công thức (1a-1d) theo quy trình mới qua 6 bước từ hợp chất schweinfurthin G được phân lập từ loài Bạch đàn Nam (*Macaranga tanarius*). Các hợp chất này đều có hoạt tính tốt đối với 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm là ung thư biểu mô KB, ung thư gan Hep3B, ung thư phổi A549 và ung thư máu HL60.

Trong phản ứng oxy hoá tạo hợp chất có công thức (54), dung môi hữu cơ được thay thế bằng chất lỏng ion với sự hỗ trợ của vi sóng, thời gian thực hiện phản ứng giảm, hiệu suất phản ứng tăng so với phương pháp tổng hợp thông thường. Chất lỏng ion thương mại có giá đắt, tác giả sáng chế đã tự tổng hợp chất lỏng ion từ hợp chất ban đầu rẻ hơn rất nhiều với sự hỗ trợ của vi sóng với hiệu suất cao. Ưu điểm của phương pháp này là không sử dụng dung môi hữu cơ, tiết kiệm thời gian, tiết kiệm năng lượng, thân thiện với môi trường, nâng cao hiệu quả kinh tế.

Phản ứng tạo hợp chất có công thức (56) là phản ứng đa thành phần Ugi (multi-component reaction). Đây là một phản ứng hóa học có từ 3 tác chất trở lên cùng tham gia

trong một quá trình (one-pot operation) gồm nhiều giai đoạn để tạo thành sản phẩm chứa đựng hầu hết các nguyên tử của các nguyên liệu ban đầu tạo thành các phân tử phức tạp với sự đơn giản và ngắn gọn nhất. Một lợi ích điển hình của phản ứng này là dễ dàng thu được sản phẩm tinh khiết, vì hầu hết tác chất ban đầu đều được kết hợp tạo thành sản phẩm cuối. Phản ứng Ugi là phản ứng đa thành phần liên quan đến một xeton hoặc một andehit, một amin, một isocyanit và một axit cacbonxylic để tạo thành sản phẩm diamit. Sản phẩm diamit có ưu điểm là làm tăng tính ưa nước của hoạt chất, làm cho hoạt chất dễ hấp thu trong cơ thể. Ưu điểm của phương pháp này là tiết kiệm kinh phí, tiết kiệm thời gian, tiết kiệm năng lượng, hiệu suất phản ứng cao.



Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là hình vẽ minh họa quy trình tổng hợp các dẫn xuất của schweinfurthin có công thức (1a-1d) từ hợp chất schweinfurthin G có công thức (15).

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của schweinfurthin có công thức (1a-1d) thông qua việc thay thế dung môi hữu cơ bằng chất lỏng ion với sự hỗ trợ của vi sóng trong phản ứng oxy hoá và phản ứng đa thành phần Ugi. Phương pháp theo sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn ở dưới đây:

Đầu tiên cho lần lượt hợp chất schweinfurthin G có công thức (15) phân lập từ quả cây Bạch đàn Nam (*Macaranga tanarius*), DMF, imidazol và DMAP theo tỉ lệ 1/13,95/10/0,1 (mol/L/mol/mol) vào trong bình cầu phản ứng rồi khuấy và làm lạnh xuống 0°C. Sau khi nhiệt độ đạt 0°C thì cho từ từ TBSCl theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (15) là 10/1 (mol/mol) vào bình phản ứng, quá trình này diễn ra trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó thêm nước, chiết 3 lần bằng EtOAc với tỉ lệ mỗi lần giữa EtOAc và hợp chất có công thức (15) là 1/5 (mL/mg). Dịch EtOAc được làm khan bằng natri sulfat, cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/etyl axetat gradient thu được hợp chất có công thức (52) dưới dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất là 81 %.

Tiếp theo, cho hỗn hợp CH₂Cl₂/MeOH theo tỉ lệ (4/1, v/v) và hợp chất có công thức (52) theo tỉ lệ 61,35/1 (L/mol) vào trong bình cầu phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, rồi cho thêm tác nhân SeO₂ và *t*-BuOOH theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (52) là 1/1/1 (mol/mol) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước rồi chiết phân bố 3

lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (52) là 184,05/1 (L/mol). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/ethyl axetat gradient thu được sản phẩm có công thức (53) với hiệu suất đạt 33% và (54) dưới dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất đạt 24%.

Cho hợp chất có công thức (53) và chất lỏng ion *N*-octyl-*N*-metyephedrinium tetrafluoroborat (được tổng hợp qua 3 bước từ *N*-metyephedrin) theo tỉ lệ 1/10 (mol/mol) vào trong bình phản ứng, rồi cho thêm DMP theo tỉ lệ mol giữa DMP và hợp chất có công thức (53) là 3/1. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng chuyên dụng ở công suất 150W trong 15 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được thêm nước, chiết 3 lần với etyl axetat theo tỉ lệ giữa etyl axetat với hợp chất là dẫn xuất của chất có công thức (53) là 80,65/1 (L/mol). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat khan và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/EtOAc thu được hợp chất có công thức (54) với hiệu suất của phản ứng đạt 92%.

Cho lần lượt hợp chất có công thức (54), 2-metyl-buten-2 và *t*-BuOH theo tỉ lệ 1/20/80 (mol/L/L) vào trong bình cầu phản ứng. Sau đó, hòa tan $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ trong H_2O theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (54) là 10/40 (mol/L) rồi thêm vào bình phản ứng. Tiếp theo, cho từ từ tác nhân NaClO_2 theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (54) là 5/1 (mol/mol) và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 12 giờ, phản ứng kết thúc, thêm nước rồi chiết phân bố 3 lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (54) là 400/1 (L/mol). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/ethyl axetat gradient thu được sản phẩm có công thức (55) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất đạt 90%.

Cho lần lượt HCHO , từng dẫn xuất amin (RNH_2) và MeOH theo tỉ lệ 2/1,09/95,23 (mol/mol/L) vào bình cầu phản ứng và khuấy trong 30 phút. Sau đó thêm từ từ hỗn hợp của từng dẫn xuất isocyanit và hợp chất có công thức (55) theo tỉ lệ 1,09/1 (mol/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 18 giờ, dừng phản ứng và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/EtOAc gradient thu được các dẫn xuất có công thức (56a-d) dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất của phản ứng đạt từ 89-92%.

Cho từng dẫn xuất có công thức (56a-d) và dung môi THF theo tỉ lệ giữa THF và hợp chất có công thức (56a-d) là 200/1 (L/mol) vào bình phản ứng rồi khuấy và làm lạnh xuống 0°C . Sau đó nhỏ từ từ dung dịch TBAF 1M trong THF theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (56a-d) là 4,8/1 (mol/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi phản ứng kết thúc. Dừng phản ứng, thêm nước rồi chiết phân bố 3 lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (56a-d) là 500/1 (L/mol). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được hòa tan trong CH_3CN theo tỉ lệ giữa CH_3CN và hợp chất có công thức (56a-d) là 200/1 (L/mol), sau đó nhỏ từ từ HF 48% theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (56a-d) là 2/1 (mol/mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng và kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng cho đến khi phản ứng kết thúc. Thêm NaHCO_3 bão hòa để trung hòa lượng HF dư và chiết phân bố 3 lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (56a-d) là 1000/1 (L/mol). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung

môi *n*-hexan/etyl axetat gradient thu được các dẫn xuất có công thức (**1a-d**) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất của phản ứng đạt từ 89-92%.

Các hợp chất có công thức (**1a-1d**) được thử hoạt tính gây độc tế bào đối với 4 dòng tế bào ung thư là ung thư biểu mô KB, ung thư gan Hep3B, ung thư phổi A549 và ung thư máu HL60. Phép thử được thực hiện 3 lần, kết quả cho thấy cả 4 hợp chất đều thể hiện hoạt tính đối với 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm. Đặc biệt là cả 4 hợp chất (**1a-1d**) thể hiện hoạt tính rất tốt đối với dòng tế bào ung thư máu HL-60 với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0.013 ± 0.002 đến 0.061 ± 0.003 $\mu\text{g/ml}$, tốt hơn đối chứng dương ellipticin ($IC_{50} = 0.33 \pm 0.04$ $\mu\text{g/ml}$). Bốn hợp chất (**1a-1d**) thể hiện hoạt tính đối với 2 dòng tế bào ung thư là ung thư gan Hep3B và ung thư phổi A549 tốt tương đương với chất đối chứng dương ellipticin (bảng 1).

Sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn dựa vào các ví dụ dưới đây, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điểm nóng chảy được đo trên máy đo điểm nóng chảy hiệu Boetius. Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được ghi trên máy đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân hiệu Bruker Avance 500 và 600 MHz với TMS là chất chuẩn nội. Phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS được đo trên hệ thống máy Agilent 6530 Accurate-Mas Q-TOF LC/MS. Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng silica gel Merck 60 F254, dày 0,25 mm. Dòng tế bào ung thư biểu mô KB, ung thư vú MCF-7, ung thư gan Hep3B, ung thư phổi A549 và ung thư máu HL60 được cung cấp bởi ATCC.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất ((5-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1,3-phenylene)bis(oxy))bis(tert-butyldimethylsilan) có công thức (**52**)

Hòa tan 100 mg hợp chất schweinfurthin G (0.215 mmol, 1 eq) có công thức (**15**) trong 3 mL DMF khan, sau đó lần lượt cho 146.4 mg imidazol (2.15 mmol, 10 eq), 2.62 mg DMAP (0.0215 mmol, 0.1 eq) vào bình phản ứng. Tiếp theo, TBSCl (325 mg, 2.15 mmol, 10 eq) được thêm từ từ vào bình phản ứng, với tổng thời gian là 1 giờ ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được nâng dần lên nhiệt độ phòng và khuấy trong vòng 15 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và chiết với etyl axetat (3 lần x 20 mL). Dịch chiết etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/etyl axetat gradient thu được 160 mg sản phẩm có công thức (**52**) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt 81%.

Chất rắn màu vàng nhạt, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.06 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.07 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.17 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.18 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.25 (12H, s, 4 x $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.84 (3H, s, CH_3 , H-11); 0.90 (9H, s, CH_3 x 3, TBS); 1.01 (27H, s, CH_3 x 9, TBS); 1.02 (3H, s, CH_3 , H-12); 1.22 (3H, s, CH_3 , H-13); 1.54 - 1.61 (2H, m, H-3); 1.60 (1H, m, H-4a); 1.62 (1H, m, H-9a); 1.64 (3H, s, CH_3 , H-4''); 1.69 (3H, s, CH_3 , H-5''); 1.75 (1H, m, H-4); 1.99 (1H, dt, $J = 3.0, 13.0$ Hz, H-4); 2.69 (2H, m, CH_2 , H-9); 3.27 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, CH_2 , H-1''); 3.37 (1H, dd, $J = 4.0, 11.5$ Hz, H-2); 5.14 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-2''); 6.55 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.73 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-2'); 6.77 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-1'); 6.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6); 6.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-8).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): -4.9 (CH_3 , TBS); -4.3 (CH_3 , TBS); -4.2 (CH_3 , TBS); -4.1 (CH_3 , TBS); -4.0 (CH_3 , TBS); -3.9 (CH_3 , TBS); 14.8 (C-12); 18.0 (C_q , TBS); 18.1 (C_q , TBS); 18.4 (C_q , TBS); 18.5 (C_q , TBS); 20.1 (C-5''); 23.4 (C-9); 23.5 (C-3); 25.5 (C-11); 25.80 (CH_3 , TBS); 25.84 (CH_3 , TBS); 25.9 (C-12); 27.9 (C-13); 28.7 (C-1''); 37.9 (C-4); 39.0 (C-1); 47.1 (C-9a); 77.2 (C-4a); 78.6 (C-2); 109.9 (CH, C-4'+C-8'); 116.7 (C-6); 120.9 (C-8); 123.1 (C-6''); 123.2 (C-7); 124.0 (C-8a); 126.4 (C-2''); 127.9 (C-1'); 128.9 (C-3''); 130.4 (C-2''); 135.9 (C-3'); 144.5 (C-5); 144.6 (C-10a); 154.7 (C-5' + C-7').

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất (E)-4-(4-((E)-2-((4aR,9aR)-2,5-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)phenyl)-2-methylbut-2-en-1-ol có công thức (**53**)

Hòa tan hợp chất **52** (150 mg, 0.163 mmol, 1 eq) trong 10 mL hỗn hợp dung môi CH_2Cl_2 và MeOH (tỉ lệ CH_2Cl_2 : MeOH (4:1)) trong bình cầu 25 mL. Sau đó SeO_2 (18.1 mg, 0.163 mmol, 1 eq) và *t*-BuOOH (70% trong nước) (21 mg, 0.163 mmol, 1 eq) lần lượt được thêm vào dung dịch trên ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được nâng dần lên và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 48 giờ, phản ứng được dừng lại khi không thấy sự thay đổi nhiều của chất đầu **52** trên bản mỏng. Nước được thêm vào phản ứng và chiết với dung môi etyl axetat (3 lần x 30 mL). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/etyl axetat gradient thu được 31.5 mg sản phẩm có công thức (**54**) (hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, 43.3 mg sản phẩm có công thức (**53**) (hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, đồng thời thu hồi được 37.5 mg chất đầu **15** (25%).

Hợp chất **53**: Chất rắn màu vàng nhạt, ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.06 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.08 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.17 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.19 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.26 (12H, s, 4 x CH_3 -Si, TBS); 0.84 (3H, s, CH_3 , H-11); 0.91 (9H, s, CH_3 x 3, TBS); 1.01 (27H, s, CH_3 x 9, TBS); 1.02 (3H, s, CH_3 , H-12); 1.22 (3H, s, CH_3 , H-13); 1.54 - 1.61 (2H, m, H-3); 1.60 (1H, m, H-4a); 1.62 (m, 1H, H-9a); 1.72 (1H, m, H-4); 1.77 (1H, s, H-4''); 2.00 (1H, dt, $J = 3.0, 12.5$ Hz, H-4); 2.69 (2H, m, H-9); 3.34 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H-1''); 3.37 (1H, dd, $J = 4.0, 11.5$ Hz, H-2); 3.96 (2H, s, H-5''); 5.45 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-2''); 6.56 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.71 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-2''); 6.74 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-1'); 6.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6); 6.87 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-8).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): -4.9 (CH_3 , TBS); -4.3 (CH_3 , TBS); -4.2 (CH_3 , TBS); -4.1 (CH_3 , TBS); -4.0 (CH_3 , TBS); -3.9 (CH_3 , TBS); 14.1 (C-12); 14.8 (C-4''); 18.1 (C_q , TBS); 18.4 (C_q , TBS); 18.46 (C_q , TBS); 18.5 (C_q , TBS); 20.1 (C-5''); 23.1 (C-9); 23.5 (C-3); 25.8 (C-11); 25.85 (CH_3 , TBS); 25.9 (CH_3 , TBS); 27.9 (C-13); 28.7 (C-1''); 37.9 (C-4); 39.0 (C-1); 47.1 (C-9a); 69.3 (C-5''); 77.2 (C-4a); 78.6 (C-2); 109.9 (CH, C-4'+C-8'); 116.7 (C-6); 121.0 (C-8); 122.1 (C-6''); 123.2 (C-7); 126.2 (C-2''); 126.3 (C-2''); 128.1 (C-1'); 128.9 (C-3''); 134.1 (C-8a); 136.3 (C-3'); 144.6 (C-5); 144.7 (C-10a); 154.8 (C-5' + C-7').

Hợp chất **54**: Chất rắn màu vàng nhạt, ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.07 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.08 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.17 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.19 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.27 (12H, s, 4 x CH_3 -Si, TBS); 0.85 (3H, s, CH_3 , H-11); 0.91 (9H, s, CH_3 x 3, TBS); 0.99 (18H, s, CH_3 x 6, TBS); 1.01 (3H, s, CH_3 , H-12); 1.02 (9H, s, CH_3 x 3, TBS); 1.23 (3H, s, CH_3 , H-13); 1.61 (1H, m, H-3); 1.62 (m, 1H, H-9a); 1.71 (1H, m, H-4); 1.83 (3H, s, CH_3 , H-4''); 2.00 (1H, dt, $J = 3.0, 9.5$ Hz, H-4); 2.69 (2H, m, CH_2 , H-9); 3.37 (1H, dd, $J = 4.0,$

11.5 Hz, H-2); 3.63 (2H, d, $J = 5.5$ Hz, CH₂, H-1''); 6.53 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-2''); 6.58 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.71 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-2'); 6.74 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-1'); 6.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6); 6.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-8), 9.34 (1H, s, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c (ppm): -4.9 (CH₃, TBS); -4.3 (CH₃, TBS); -4.2 (CH₃, TBS); -4.1 (CH₃, TBS); -4.0 (CH₃, TBS); -3.9 (CH₃, TBS); 9.4 (C-4''); 14.8 (C-12); 18.1 (C_q, TBS); 18.3 (C_q, TBS); 18.46 (C_q, TBS); 18.5 (C_q, TBS); 20.1 (C-11); 23.5 (C-9); 24.6 (C-3); 25.8 (CH₃, TBS); 25.9 (CH₃, TBS); 27.9 (C-13); 28.7 (C-1''); 37.9 (C-4); 39.0 (C-1); 47.1 (C-9a); 77.2 (C-4a); 78.6 (C-2); 109.7 (CH, C-4'+C-8'); 116.7 (C-6); 119.3 (C-6'); 121.1 (C-6); 123.2 (C-8a); 125.9 (C-8); 128.6 (C-1'); 128.7 (C-2'); 129.5 (C-7); 137.2 (C-3'); 138.7 (C-3''); 144.6 (C-5); 144.9 (C-10a); 154.9 (C-5' + C-7'); 155.2 (C-2''), 195.3 (C=O).

Ví dụ 3: Tổng hợp chất lỏng ion *N*-octyl-*N*-metylephedrinium tetrafluoroborat (**IL***)

Cho vào bình phản ứng 4,97 ml formaldehit (50 mmol; 1eq) làm lạnh ở 0°C rồi cho 1,87 ml axit formic (83,5 mmol; 1 đương lượng) và cho từ từ 8,25 g ephedrin (50 mmol) vào trong bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được đặt ở nhiệt độ 80°C dưới tác động của vi sóng trong thời gian 4 phút. Kết thúc phản ứng, bình phản ứng được làm lạnh về nhiệt độ phòng sau đó làm lạnh bằng nước đá rồi cho 11,1 ml dung dịch axit clohidric 6M (1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được cô cạn bớt nước sau đó làm lạnh bằng nước đá rồi cho tiếp 50 ml dung dịch NaOH 2N sau đó chiết bằng dung môi etyl axetat 3 lần. Dịch chiết EtOAc được rửa với dung dịch NaCl bão hoà sau đó làm khô bằng MgSO₄ rồi cô cạn dưới áp suất giảm thu được hợp chất **IL1** dưới dạng tinh thể trắng dạng vô định hình có khối lượng 7,82 g đạt hiệu suất 90%.

Cho 0,179 g (-)-*N*-metylephedrin (**IL1**, 0,001 mol) và 0,246 ml bromooctan (1,1 đương lượng) vào trong bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được thực hiện trong lò vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 40 phút thu được sản phẩm (1*R*,2*S*)-*N*-octyl-*N*-metylephedrinium bromit (**IL2**).

Sản phẩm (1*R*,2*S*)-*N*-octyl-*N*-metylephedrinium bromit (**IL2**, 372 mg) sau đó được đưa vào bình cầu và thêm 0,121 g NaBF₄ (1,1 eq) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được tiến hành trong lò vi sóng ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 35 phút. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng rửa bằng dung môi dietyl ete (3 lần) thu được 0,3507 g sản phẩm (1*R*,2*S*)-*N*-octyl-*N*-metylephedrinium tetrafluoroborat (**IL***) dưới dạng dầu màu vàng nhạt đạt hiệu suất 93%.

$[\alpha]_D^{25}$ -0,15 (c 3,75, CHCl₃); IR (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 520, 702, 722, 762, 1066, 1454, 1493, 1603, 1633, 2858, 2928, 2956, 3523; ESI-MS: m/z 292,2635 [M-BF₄]⁺ (C₁₉H₃₄BF₄NO); ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,79 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,11 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,19-1,34 (m, 10H); 1,54-1,76 (m, 2H); 3,12 (s, 3H); 3,33 (m, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 5,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 5,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,16-7,40 (m, 5H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm: 6,5 (CH₃); 14,1 (CH₃); 22,6 (2 x CH₂); 26,2 (CH₂); 29,0 (CH₂); 31,6 (CH₂); 31,6 (CH₂); 48,9 (CH₃); 49,1 (CH₃); 64,0 (CH₂); 69,1 (CH); 73,2 (CH); 125,6 (2 x CH); 127,9 (CH); 128,6 (2 x CH); 141,76 (C).

Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất (E)-4-(4-((E)-2-((4*aR*,9*aR*)-2,5-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1,1,4*a*-trimethyl-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydro-1*H*-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)phenyl)-2-methylbut-2-enal có công thức (**54**)

Cho vào bình phản ứng trong lò vi sóng chuyên dụng 200 mg chất có công thức (**53**) (0.248 mmol, 1 eq) và 940.5 mg chất lỏng ion *N*-octyl-*N*-metylephedrinium tetrafluoroborat (2.48 mmol, 10 eq), sau đó cho thêm vào hỗn hợp phản ứng 315.5 mg DMP (0.744 mmol,

3eq). Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 150W trong 15 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được thêm nước, chiết 3 lần với etyl axetat (3 x 20 ml). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat khan và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/EtOAc gradient thu được 184 mg hợp chất có công thức (54). Hiệu suất phản ứng đạt 92%.

Hợp chất 54: Chất rắn màu vàng nhạt, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.07 (3H, s, CH₃-Si, TBS); 0.08 (3H, s, CH₃-Si, TBS); 0.17 (3H, s, CH₃-Si, TBS); 0.19 (3H, s, CH₃-Si, TBS); 0.27 (12H, s, 4 x CH₃-Si, TBS); 0.85 (3H, s, CH₃, H-11); 0.91 (9H, s, CH₃ x 3, TBS); 0.99 (18H, s, CH₃ x 6, TBS); 1.01 (3H, s, CH₃, H-12); 1.02 (9H, s, CH₃ x 3, TBS); 1.23 (3H, s, CH₃, H-13); 1.61 (1H, m, H-3); 1.62 (m, 1H, H-9a); 1.71 (1H, m, H-4); 1.83 (3H, s, CH₃, H-4''); 2.00 (1H, dt, *J* = 3.0, 9.5 Hz, H-4); 2.69 (2H, m, CH₂, H-9); 3.37 (1H, dd, *J* = 4.0, 11.5 Hz, H-2); 3.63 (2H, d, *J* = 5.5 Hz, CH₂, H-1''); 6.53 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-2''); 6.58 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.71 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-2'); 6.74 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-1'); 6.81 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6); 6.86 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-8), 9.34 (1H, s, CHO).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): -4.9 (CH₃, TBS); -4.3 (CH₃, TBS); -4.2 (CH₃, TBS); -4.1 (CH₃, TBS); -4.0 (CH₃, TBS); -3.9 (CH₃, TBS); 9.4 (C-4''); 14.8 (C-12); 18.1 (C_q, TBS); 18.3 (C_q, TBS); 18.46 (C_q, TBS); 18.5 (C_q, TBS); 20.1 (C-11); 23.5 (C-9); 24.6 (C-3); 25.8 (CH₃, TBS); 25.9 (CH₃, TBS); 27.9 (C-13); 28.7 (C-1''); 37.9 (C-4); 39.0 (C-1); 47.1 (C-9a); 77.2 (C-4a); 78.6 (C-2); 109.7 (CH, C-4' + C-8'); 116.7 (C-6); 119.3 (C-6'); 121.1 (C-6); 123.2 (C-8a); 125.9 (C-8); 128.6 (C-1'); 128.7 (C-2'); 129.5 (C-7); 137.2 (C-3'); 138.7 (C-3''); 144.6 (C-5); 144.9 (C-10a); 154.9 (C-5' + C-7'); 155.2 (C-2''), 195.3 (C=O).

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất axit (E)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)phenyl)-2-methylbut-2-enoic có công thức (55)

Hòa tan hợp chất 54 (20 mg, 0.025 mmol, 1 eq) trong 2-metyl-buten-2 (0.5 mL) và *t*-BuOH (2 mL). Sau đó NaH₂PO₄.2H₂O (39 mg, 0.25 mmol, 10 eq) hòa tan trong 1 mL H₂O được cho vào hỗn hợp phản ứng trên. Cuối cùng NaClO₂ (11.3 mg, 0.125 mmol, 5 eq) được thêm từ từ vào bình phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng và sau 12h thấy hết chất đầu. Hỗn hợp phản ứng sau đó được thêm nước (10 mL) và chiết với etyl axetat (3 x 10 mL). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/etyl axetat gradient thu được 18 mg sản phẩm có công thức (55) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt được là 90%.

Chất rắn màu vàng nhạt, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.06 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.07 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.17 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.18 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.26 (s, 12H, 4 x CH₃-Si, TBS); 0.84 (s, 3H, CH₃, H-11); 0.91 (s, 9H, CH₃ x 3, TBS); 1.01 (s, 27H, CH₃ x 9, TBS); 1.02 (s, 3H, CH₃, H-12); 1.22 (s, 3H, CH₃, H-13); 1.61 (m, 1H, H-3); 1.62 (m, 1H, H-9a); 1.83 (s, 3H, CH₃, H-5''); 1.76 (m, 1H, H-4); 2.01 (dt, *J* = 3.0, 9.5 Hz, 1H, H-4); 2.70 (m, 2H, CH₂, H-9); 3.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂, H-1''); 3.37 (dd, *J* = 4.0, 11.5 Hz, 1H, H-2); 3.96 (s, 2H, CH₂-OH); 5.45 (dt, *J* = 1.0, 6.5 Hz, 1H, H-2''); 6.55 (s, 2H, H-4' + H-8'); 6.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2'); 6.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-1'); 6.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6); 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-8).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): -4.9 (CH_3 , TBS); -4.3 (CH_3 , TBS); -4.2 (CH_3 , TBS); -4.1 (CH_3 , TBS); -4.0 (CH_3 , TBS); -3.9 (CH_3 , TBS); 12.4 (C-4''); 14.8 (C-12); 18.1 (C_q , TBS); 18.3 (C_q , TBS); 18.5 (C_q , TBS); 20.1 (C-11); 23.1 (C-9); 24.4 (C-3); ; 25.8 (CH_3 , TBS); 25.85 (CH_3 , TBS); 25.9 (CH_3 , TBS); 27.9 (C-13); 28.7 (C-1''); 37.9 (C-4); 39.0 (C-1); 47.1 (C-9a); 77.2 (C-4a); 78.6 (C-2); 109.7 (CH, C-4'+C-8'); 116.7 (C-6); 119.9 (C-6'); 121.1 (C-6); 123.2 (C-8a); 125.9 (C-3''); 126.1 (C-8); 128.4 (C-1'); 128.7 (C-2'); 129.5 (C-7); 136.9 (C-3'); 144.6 (C-5); 144.7 (C-10a); 145.3 (C-2''); 154.9 (C-5' + C-7'); 171.4 (COOH).

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất (E)-N-benzyl-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)phenyl)-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-2-methylbut-2-enamit có công thức **56a**

Hỗn hợp paraformaldehyt (1.26 mg, 0.042 mmol, 2 eq) và benzyl amin (~2.5 μL , 0.023 mmol, 1.1 eq) được hòa tan trong 2 mL MeOH và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó thêm lần lượt chất đầu **55** (20 mg, 0.021 mmol, 1 eq) và hợp chất cyclohexyl isocyanit (2.9 μL , 0.023 mmol, 1.1 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong vòng 18 giờ thì dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được xử lý bằng cách cô quay loại bỏ dung môi MeOH và được đem tinh chế trực tiếp trên cột sắc ký silica gel thu được 22 mg sản phẩm có công thức **56a** (hiệu suất 89%).

Chất rắn màu vàng nhạt, ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.06 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.07 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.17 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.18 (3H, s, CH_3 -Si, TBS); 0.23 (12H, s, 4 x CH_3 -Si, TBS); 0.84 (3H, s, CH_3 , H-11); 0.91 (9H, s, CH_3 x 3, TBS); 1.01 (27H, s, CH_3 x 9, TBS); 1.02 (3H, s, CH_3 , H-12); 1.22 (3H, s, CH_3 , H-13); 1.61 (1H, m, H-3); 1.62 (1H, m, H-9a); 1.83 (3H, s, CH_3 , H-5''); 1.76 (1H, m, H-4); 2.01 (1H, dt, J = 3.0, 9.5 Hz, H-4); 2.69 (2H, m, CH_2 , H-9); 3.35 (2H, d, J = 6.5 Hz, CH_2 , H-1''); 3.37 (dd, J = 4.0, 11.5 Hz, 1H, H-2); 3.63 (1H, m, H-7'', cyclohexyl); 3.86 (2H, s, H-5''); 4.61 (2H, s, H-13''); 5.68 (1H, t, J = 5.5 Hz, H-2''); 6.52 (2H, s, H-4' + H-8''); 6.70 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-2'); 6.73 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-8); 6.82 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-6); 6.83 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-1'); 7.23-7.31 (5H, m, Phenyl group).

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): -4.9 (CH_3 , TBS); -4.3 (CH_3 , TBS); -4.2 (CH_3 , TBS); -3.9 (CH_3 , TBS); -3.8 (CH_3 , TBS); 14.1 (C-11); 14.8 (C-20''); 14.9 (C-11); 18.1 (C-Si, TBS); 18.3 (C-Si, TBS); 18.5 (C-Si, TBS); 20.1 (C-13); 22.6 (C-1''); 23.2 (C-1''); 23.5 (C-9); 24.7 (CH_2 , cyclohexyl); 25.4 (CH_2 , cyclohexyl); 25.8 (CH_3 , TBS); 25.9 (CH_3 , TBS); 27.9 (C-12); 28.7 (C-3); 31.6 (C-8''); 32.8 (2 x CH_2 , cyclohexyl); 38.9 (C-1); 39.0 (C-4); 47.1 (C-9a); 77.1 (C-4a); 78.6 (C-2); 110.0 (C-4' + C-8'); 116.7 (C-8); 121.1 (C-8a); 123.2 (C-2'); 126.0 (C-1'); 127.6 (C-2'); 128.4 (CH, phenyl group); 128.7 (CH, phenyl group); 136.6 (C-7); 144.6 (C-10a); 144.8 (C-5); 154.7 (C-5' + C-7'); 163.4 (C-6''); 174.2 (C-4'').

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất (E)-N-benzyl-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-dihydroxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-dihydroxyphenyl)-2-methylbut-2-enamit có công thức **1a**

Hòa tan hợp chất **56a** (12 mg, 0.01 mmol, 1 eq) trong 2 mL dung môi THF khan ở 0 °C. Dung dịch TBAF 1M trong THF (0.048 mL, 0.048 mmol, 4.8 eq) được nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0 °C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ thì kết thúc phản ứng. Thêm 5 mL nước vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được

chiết với dung môi etyl axetat (5 mL x 3 lần). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô được sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo. Cặn thô được hòa tan trong 2 mL CH₃CN ở 0 °C và sau đó nhỏ từ từ HF 48% (~ 1 μ, 0.02 mmol, 2.0 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và theo dõi bằng sắc kí bản mỏng tới khi hết chất đầu. Dung dịch NaHCO₃ bão hòa được thêm vào phản ứng để trung hòa lượng HF dư và được chiết với EtOAc (10 mL x 3 lần). Các dịch chiết EtOAc được gom lại, làm khan bằng Na₂SO₄ và đem quay cất chân không dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/EtOAc gradient thu được 3.5 mg hợp chất có công thức **1a** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất của phản ứng đạt 48%.

Chất rắn màu vàng nhạt, ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H (ppm): 0.90 (3H, s, H-11); 1.12 (3H, s, H-12); 1.13 (m, 2H, CH₂, cyclohexyl); 1.25 (3H, s, H-13); 1.32 (m, 2H, CH₂, cyclohexyl); 1.57 (2H, m, CH₂, cyclohexyl); 1.68 (2H, m, CH₂, cyclohexyl); 1.70 (2H, m, CH₂, cyclohexyl); 1.76 (1H, m, H-9a); 1.68, 1.85 (2H, m, H-3); 1.84, 2.09 (2H, m, H-4); 2.02 (3H, s, H-19''); 2.14 (3H, s, H-18''); 2.73 (2H, m, H-9); 3.37 (1H, dd, *J* = 4.0, 11.5 Hz, H-2); 3.43 (2H, d, *J* = 5.5 Hz, H-1''); 3.60 (1H, m, H-7'', cyclohexyl); 3.91 (2H, s, H-5''); 4.64 (2H, s, H-13''); 5.81 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-2''); 6.45 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.70 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-2'); 6.73 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-8); 6.82 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6); 6.83 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-1'); 7.23-7.31 (5H, m, Phenyl).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C (ppm): 13.6 (CH₃, C-18''); 14.5 (CH₃, C-20''); 14.8 (C-11); 20.3 (C-13); 22.9 (C-1''); 24.0 (C-9); 26.1 (2 x CH₂, cyclohexyl); 26.6 (CH₂, cyclohexyl); 27.9 (C-12); 29.0 (C-3); 33.6 (2 x CH₂, cyclohexyl); 38.9 (C-1); 39.5 (C-4); 48.8 (C-9a); 49.9 (C-7''); 78.3 (C-4a); 78.8 (C-2); 105.6 (C-4' + C-8'); 111.2 (C-6); 113.7 (C-6'); 120.4 (C-8); 124.0 (C-8a); 127.4 (C-2'); 128.7 (CH, phenyl); 129.0 (C-1'); 129.8 (CH x 2, phenyl); 130.7 (C-3'); 130.9 (C-14''); 131.0 (C-3''); 132.5 (C-2''); 138.3 (C-7); 142.3 (C-10a); 147.0 (C-5); 157.5 (C-5' + C-7'); 169.6 (C-6''); 177.0 (C-4'').

Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất (E)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)phenyl)-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-2-methyl-N-((3-methylthiophen-2-yl)methyl)but-2-enamit có công thức **56b**

Hỗn hợp paraformaldehyt (1.89 mg, 0.063 mmol, 2 eq) và 3-methylthiophen-2-metylamin (4.3 mg, 0.034 mmol, 1.1 eq) được hòa tan trong 3 mL MeOH và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó thêm lần lượt chất đầu **55** (30 mg, 0.031 mmol, 1 eq) và hợp chất cyclohexyl isocyanit (4.2 μL, 0.034 mmol, 1.1 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng kể trên được khuấy trong vòng 18 giờ thì dừng phản ứng và cất loại dung môi MeOH, rồi được đem tinh chế trên cột sắc ký silica gel thu được 32.8 mg sản phẩm có công thức **56b** (hiệu suất 88%).

Chất rắn màu vàng nhạt, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.07 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.08 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.17 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.19 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.24 (s, 12H, 4 x CH₃-Si, TBS); 0.84 (s, 3H, CH₃, H-11); 0.91 (s, 9H, CH₃ x 3, TBS); 0.98 (s, 18H, CH₃ x 6, TBS); 1.01 (s, 3H, CH₃, H-12); 1.02 (s, 9H, CH₃ x 3, TBS); 1.22 (3H, s, H-13); 1.24 (2H, m, H-9''); 1.30 (2H, m, H-8''); 1.63 (1H, m, H-9a); 1.73 (2H, m, H-3); 1.72, 2.01 (2H, m, H-4); 1.98 (3H, s, H-19''); 2.69 (2H, m, H-9); 3.36 (1H, dd, *J* = 4.0, 11.5 Hz, H-2); 3.40 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-1''); 3.62 (1H, m, H-7''); 3.84 (2H, s, H-5''); 4.72 (2H, s, H-13''); 5.71 (1H,

t, $J=7.5$ Hz, H-2''); 6.53 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.71 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-1'); 6.72 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-2'); 6.73 (1H, d, $J=5.0$ Hz, H-16''); 6.81 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-8); 6.85 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-6); 7.09 (1H, d, $J=5.0$ Hz, H-17'').

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): -4.9 (CH_3 , TBS); -4.3 (CH_3 , TBS); -4.2 (CH_3 , TBS); -3.9 (CH_3 , TBS); -3.8 (CH_3 , TBS); 3'; 13.6 (C-11); 14.8 (C-18''); 14.9 (C-10''); 18.1 (C-Si, TBS); 18.3 (C-Si, TBS); 18.5 (C-Si, TBS); 20.1 (C-13); 23.2 (C-1''); 24.7 (C-9); 25.4 (CH_3 , TBS); 25.8 (CH_3 , TBS); 25.9 (CH_3 , TBS); 27.9 (C-12); 28.7 (C-3); 32.8 (C-8''); 37.9 (C-1); 39.0 (C-4); 47.1 (C-9a); 77.1 (C-4a); 78.6 (C-2); 110.0 (C-4' + C-8'); 116.7 (C-6); 115.6 (C-6'); 116.7 (C-8); 121.0 (C-8a); 123.2 (C-2'); 126.0 (C-1'); 128.4 (C-15''); 130.0 (C-3'); 131.9 (C-3''); 132.4 (C-2''); 136.0 (C-14''); 136.6 (C-7); 144.6 (C-10a); 144.8 (C-5); 154.8 (C-5' + C-7'); 163.4 (C-6''); 174.2 (C-4'').

Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất (E)-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-dihydroxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-dihydroxyphenyl)-2-methyl-N-((3-methylthiophen-2-yl)methyl)but-2-enamit có công thức **1b**

Hòa tan hợp chất **56b** (20 mg, 0.0167 mmol, 1 eq) trong 2 mL dung môi THF khan ở 0 °C. Dung dịch TBAF 1M trong THF (0.08 mL, 0.08 mmol, 4.8 eq) được nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0 °C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ thì kết thúc phản ứng. Sau đó, 10 mL nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được chiết với dung môi etyl axetat (10 mL x 3 lần). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô đem đi đặt phản ứng tiếp theo. Cặn thô được hòa tan trong 2 mL CH_3CN ở 0 °C và sau đó nhỏ từ từ HF 48% (~ 1.5 μL , 0.0334 mmol, 2.0 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và theo dõi bằng sắc ký bản mỏng tới khi hết chất đầu. Dung dịch NaHCO_3 bão hòa được thêm vào phản ứng để trung hòa lượng HF dư và được chiết với EtOAc (10 mL x 3 lần). Các dịch chiết EtOAc được gom lại, làm khan bằng Na_2SO_4 và đem quay cất chân không dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ gradient thu được 4.5 mg hợp chất có công thức **1b** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất của phản ứng đạt 45%.

Chất rắn màu vàng nhạt, ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 0.90 (3H, s, H-11); 1.12 (3H, s, H-12); 1.13 (m, 2H, CH_2 , cyclohexyl); 1.25 (3H, s, H-13); 1.32 (m, 2H, CH_2 , cyclohexyl); 1.57 (2H, m, CH_2 , cyclohexyl); 1.68 (2H, m, CH_2 , cyclohexyl); 1.74 (2H, m, CH_2 , cyclohexyl); 1.76 (1H, m, H-9a); 1.68, 1.85 (2H, m, H-3); 1.84, 2.09 (2H, m, H-4); 2.02 (3H, s, H-19''); 2.14 (3H, s, H-18''); 2.73 (2H, m, H-9); 3.37 (1H, dd, $J=4.0, 11.5$ Hz, H-2); 3.44 (2H, d, $J=5.5$ Hz, H-1'); 3.60 (1H, m, H-7'', cyclohexyl); 3.91 (2H, s, H-5''); 4.77 (2H, s, H-13''); 5.81 (1H, t, $J=7.0$ Hz, H-2''); 6.47 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.71 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-2'); 6.73 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-8); 6.78 (1H, d, $J=5.0$ Hz, H-16''); 6.82 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-6); 6.83 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-1'); 7.19 (1H, d, $J=5.0$ Hz, H-17'').

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} (ppm): 13.6 (CH_3 , C-18''); 14.4 (CH_3 , C-19''); 14.8 (C-11); 20.3 (C-13); 22.9 (C-1''); 24.0 (C-9); 25.9 (2 x CH_2 , cyclohexyl); 26.6 (CH_2 , cyclohexyl); 27.9 (C-12); 29.1 (C-3); 33.6 (2 x CH_2 , cyclohexyl); 39.0 (C-1); 39.5 (C-4); 48.8 (C-9a); 49.9 (C-7''); 78.4 (C-4a); 78.9 (C-2); 105.9 (C-4' + C-8'); 111.4 (C-6); 113.7 (C-6'); 120.4 (C-8); 124.1 (C-8a); 125.0 (C-17''); 127.5 (C-2'); 129.2 (C-1'); 130.7 (C-3'); 130.9 (C-16''); 131.1

(C-3''); 132.5 (C-2''); 133.5 (C-15''); 137.4 (C-14''); 138.4 (C-7); 142.3 (C-10a); 147.0 (C-5); 157.5 (C-5' + C-7'); 169.6 (C-6''); 177.0 (C-4'').

Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất (E)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)phenyl)-N-(2-(butylamino)-2-oxoethyl)-N-(4-fluorobenzyl)-2-methylbut-2-enamit có công thức **56c**

Hỗn hợp paraformaldehyt (1.89 mg, 0.042 mmol, 2 eq) và 4-fluorobenzylamin (4 μ L, 0.035 mmol, 1.1 eq) được hòa tan trong 3 mL MeOH và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó thêm lần lượt chất đầu **55** (30 mg, 0.0315 mmol, 1 eq) và hợp chất *n*-butyl isocyanit (3.7 μ L, 0.023 mmol, 1.1 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng kể trên được khuấy trong vòng 18 giờ thì dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được xử lý bằng cách cô quay loại bỏ dung môi MeOH và được đem tinh chế trực tiếp trên cột sắc ký silica gel thu được 38 mg sản phẩm có công thức **56c** (hiệu suất 89%).

Chất rắn màu vàng nhạt, $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.07 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.24 (s, 12H, 4 x $\text{CH}_3\text{-Si}$, TBS); 0.85 (s, 3H, CH_3 , H-11); 0.89 (3H, t, H-10''); 0.91 (s, 9H, CH_3 x 3, TBS); 0.98 (s, 18H, CH_3 x 6, TBS); 1.01 (s, 3H, CH_3 , H-12); 1.02 (s, 9H, CH_3 x 3, TBS); 1.21 (3H, s, H-13); 1.26 (2H, m, H-9''); 1.35 (2H, m, H-8''); 1.63 (1H, m, H-9a); 1.73 (2H, m, H-3); 1.72, 2.01 (2H, m, H-4); 1.94 (3H, s, H-18''); 2.70 (2H, m, H-9); 3.12 (2H, t, $J=6.5$ Hz, H-7''); 3.39 (1H, dd, $J=4.0, 11.5$ Hz, H-2); 3.40 (2H, d, $J=7.5$ Hz, H-1''); 3.85 (2H, s, H-5''); 4.58 (2H, s, H-13''); 5.69 (1H, t, $J=7.5$ Hz, H-2''); 6.70 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-2'); 6.76 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-1'); 6.53 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.87 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-8); 6.91 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-6); 6.95 (2H, t, $J=8.5$ Hz, H-14'' + H-16''); 7.05 (2H, t, $J=8.5$ Hz, H-13''+H-17'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): -4.9 (CH_3 , TBS); -4.3 (CH_3 , TBS); -4.2 (CH_3 , TBS); -3.9 (CH_3 , TBS); -3.8 (CH_3 , TBS); 3'; 13.7 (C-11); 14.8 (C-18''); 14.9 (C-10''); 18.1 (C-Si, TBS); 18.3 (C-Si, TBS); 18.5 (C-Si, TBS); 20.0 (C-13); 20.1 (C-9''); 23.2 (C-1''); 23.5 (C-9); 25.8 (CH_3 , TBS); 25.9 (CH_3 , TBS); 27.9 (C-12); 28.7 (C-3); 31.5 (C-8''); 37.9 (C-1); 39.0 (C-4); 39.1 (C-7''); 47.1 (C-9a); 77.1 (C-4a); 78.6 (C-2); 110.0.9 (C-4' + C-8'); 115.5 (C-6); 115.6 (C-6'); 116.7 (C-8); 121.1 (C-8a); 123.2 (C-2'); 125.9 (C-1'); 128.5 (C-15''); 128.7 (C-3'); 132.3 (C-3''); 132.3 (C-2''); 136.8 (C-14''); 138.5 (C-7); 144.6 (C-10a); 144.8 (C-5); 154.7 (C-5' + C-7'); 161.4 (C-6''); 163.1 (C-4'').

Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất (E)-N-(2-(butylamino)-2-oxoethyl)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-dihydroxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-dihydroxyphenyl)-N-(4-fluorobenzyl)-2-methylbut-2-enamit có công thức **1c**

Hòa tan hợp chất **56c** (12 mg, 0.01 mmol, 1 eq) trong 2 mL dung môi THF khan ở 0 °C. Dung dịch TBAF 1M trong THF (0.048 mL, 0.048 mmol, 4.8 eq) được nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0 °C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ thì kết thúc phản ứng. Sau đó, 5 mL nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được chiết với dung môi etyl axetat (5 mL x 3 lần). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô đem đi đặt phản ứng tiếp theo. Cặn thô được hòa tan trong 2 mL CH_3CN ở 0 °C và sau đó nhỏ từ từ HF 48% (1.5 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và theo dõi bằng sắc ký bản mỏng tới khi hết chất đầu. Dung dịch NaHCO_3 bão hòa được thêm vào phản ứng để trung

hòa lượng HF dư và được chiết với EtOAc (10 mL x 3 lần). Các dịch chiết EtOAc được gom lại, làm khan bằng Na₂SO₄ và đem quay cất chân không dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/EtOAc gradient thu được 3.5 mg hợp chất có công thức **1c** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất của phản ứng đạt 48%.

Chất rắn màu vàng nhạt, ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H (ppm): 0.90 (3H, s, H-11); 0.92 (3H, s, H-10''); 1.13 (3H, s, H-12); 1.26 (3H, s, H-13); 1.31 (2H, m, H-9''); 1.40 (2H, m, H-8''); 1.76 (1H, m, H-9a); 1.67, 1.83 (2H, m, H-3); 1.84, 2.07 (2H, m, H-4); 2.00 (3H, s, H-18''); 2.73 (2H, m, H-9); 3.09 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-7''); 3.38 (1H, dd, *J* = 4.0, 11.5 Hz, H-2); 3.44 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-1''); 3.93 (2H, s, H-5''); 4.62 (2H, s, H-13''); 5.79 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-2''); 6.47 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.72 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-2'); 6.74 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-8); 6.82 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6); 6.83 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-1'); 7.00 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H-14'' + H-16''); 7.19 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H-13'' + H-17'').

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C (ppm): 13.9 (C-11); 14.4 (C-18''); 14.8 (C-10''); 20.3 (C-13); 21.0 (C-9''); 22.9 (C-1''); 24.0 (C-9); 27.9 (C-12); 29.1 (C-3); 32.4 (C-8''); 39.0 (C-1); 39.6 (C-4); 40.2 (C-7''); 48.8 (C-9a); 78.4 (C-4a); 78.9 (C-2); 105.9 (C-4' + C-8'); 111.4 (C-6); 113.7 (C-6'); 120.4 (C-8); 124.1 (C-8a); 127.5 (C-2'); 129.2 (C-1'); 130.8 (C-17''); 130.9 (C-15''); 131.0 (C-3'); 131.1 (C-2''); 132.2 (C-3''); 134.1 (C-12''); 138.5 (C-7); 142.4 (C-10a); 147.0 (C-5); 157.4 (C-5' + C-7'); 170.4 (C-6''); 177.4 (C-4'').

Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất (E)-4-(4-((E)-2-((2R,9aR)-2,5-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1,1-dimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxyphenyl)-N-(4-chlorobenzyl)-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-2-methylbut-2-enamit có công thức **56d**

Hỗn hợp paraformaldehyt (1.89 mg, 0.063 mmol, 2 eq) và 4-chlorobenzylamin (4.2 μL, 0.034 mmol, 1.1 eq) được hòa tan trong 3 mL MeOH và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó thêm lần lượt chất đầu **55** (30 mg, 0.031 mmol, 1 eq) và hợp chất cyclohexyl isocyanit (4.2 μL, 0.034 mmol, 1.1 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng tới khi quan sát thấy hết chất đầu thì dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được xử lý bằng cách cô quay loại bỏ dung môi MeOH và được đem tinh chế trực tiếp trên cột sắc ký silica gel thu được 34.3 mg sản phẩm có công thức **56d** (hiệu suất 83%).

Chất rắn màu vàng nhạt, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.07 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.08 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.18 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.19 (s, 3H, CH₃-Si, TBS); 0.23 (s, 12H, 4 x CH₃-Si, TBS); 0.85 (s, 3H, CH₃, H-11); 0.91 (s, 9H, CH₃ x 3, TBS); 0.98 (s, 18H, CH₃ x 6, TBS); 1.01 (s, 3H, CH₃, H-12); 1.02 (s, 9H, CH₃ x 3, TBS); 1.23 (3H, s, H-13); 1.32 (m, 2H, CH₂, cyclohexyl); 1.63 (1H, m, H-9a); 1.68 (2H, m, CH₂, cyclohexyl); 1.73 (2H, m, H-3); 1.74 (2H, m, CH₂, cyclohexyl); 1.72, 2.01 (2H, m, H-4); 1.76 (1H, m, H-9a); 1.93 (3H, s, H-20''); 2.69 (2H, m, H-9); 3.35 (1H, dd, *J* = 4.0, 11.5 Hz, H-2); 3.37 (2H, d, *J* = 5.5 Hz, H-1''); 3.62 (1H, m, H-7''); 3.85 (2H, s, H-5''); 4.56 (2H, s, H-13''); 5.67 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-2''); 6.52 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-2'); 6.75 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-1'); 6.81 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-8); 6.86 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6); 6.95 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H-14'' + H-16''); 7.19 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H-13'' + H-17'').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): -4.9 (CH₃, TBS); -4.3 (CH₃, TBS); -4.2 (CH₃, TBS); -3.9 (CH₃, TBS); -3.8 (CH₃, TBS); 3'; 14.7 (C-18''); 14.8 (C-10''); 18.1 (C-Si, TBS);

18.3 (C-Si, TBS); 18.5 (C-Si, TBS); 20.1 (C-13); 23.2 (C-1''); 23.5 (C-9); 24.7 (C-9); 25.4 (CH₂, cyclohexyl); 25.8 (CH₃, TBS); 25.9 (CH₃, TBS); 27.9 (C-12); 28.7 (C-3); 32.8 ((2 x CH₂, cyclohexyl); 37.9 (C-1); 39.0 (C-4); 47.1 (C-9a); 77.1 (C-4a); 78.6 (C-2); 110.0 (C-4' + C-8'); 116.7 (C-6); 121.1 (C-8); 123.2 (C-8a); 125.9 (C-1'); 128.4 (C-2'); 128.5 (C-17''); 128.7 (C-7); 128.8 (C-15'' + C-19''); 128.9 (C-3'); 129.3 ; 131.6 (C-2''); 133.4 (C-3''); 136.7 (C-14''); 144.6 (C-10a); 144.8 (C-5); 154.7 (C-5' + C-7'); 161.4 (C-6''); 163.1 (C-4'').

Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất (E)-N-(4-chlorobenzyl)-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-4-(4-((E)-2-((2R,9aR)-2,5-dihydroxy-1,1-dimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-dihydroxyphenyl)-2-methylbut-2-enamit có công thức **1d**

Hòa tan hợp chất **56d** (20 mg, 0.0165 mmol, 1 eq) trong 2 mL dung môi THF khan ở 0 °C. Dung dịch TBAF 1M trong THF (0.08 mL, 0.079 mmol, 4.8 eq) được nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0 °C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ thì kết thúc phản ứng. Sau đó, 5 mL nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được chiết với dung môi etyl axetat (5 mL x 3 lần). Dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô đem đi đặt phản ứng tiếp theo. Cặn thô được hòa tan trong 2 mL CH₃CN ở 0 °C và sau đó nhỏ từ từ HF 48% (1.4 µL, 0.033 mmol, 2 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và theo dõi bằng sắc kí bản mỏng tới khi hết chất đầu. Dung dịch NaHCO₃ bão hòa được thêm vào phản ứng để trung hòa lượng HF dư và được chiết với EtOAc (10 mL x 3 lần). Các dịch chiết EtOAc được gom lại, làm khan bằng Na₂SO₄ và đem quay cất chân không dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/EtOAc gradient thu được 7.5 mg hợp chất có công thức **1d** dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất của phản ứng đạt 58%.

Chất rắn màu vàng nhạt, ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H (ppm): 0.90 (3H, s, H-11); 1.12 (3H, s, H-12); 1.13 (m, 2H, CH₂, cyclohexyl); 1.25 (3H, s, H-13); 1.32 (m, 2H, CH₂, cyclohexyl); 1.57 (2H, m, CH₂, cyclohexyl); 1.68 (2H, m, CH₂, cyclohexyl); 1.74 (2H, m, CH₂, cyclohexyl); 1.76 (1H, m, H-9a); 1.68, 1.85 (2H, m, H-3); 1.84, 2.09 (2H, m, H-4); 1.92 (3H, s, H-20''); 2.73 (2H, m, H-9); 3.38 (1H, dd, *J* = 4.0, 11.5 Hz, H-2); 3.44 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-1''); 3.54 (1H, m, H-7'', cyclohexyl); 3.93 (2H, s, H-5''); 4.60 (2H, s, H-13''); 5.78 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-2''); 6.46 (2H, s, H-4' + H-8'); 6.71 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-2'); 6.73 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-8); 6.82 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6); 6.83 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-1'); 7.16 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-15'' + H-19''); 7.27 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-16'' + H-18'').

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C (ppm): 14.4 (CH₃, C-20''); 14.7 (C-11); 20.3 (C-13); 22.9 (C-1''); 24.0 (C-9); 25.9 (2 x CH₂, cyclohexyl); 26.6 (CH₂, cyclohexyl); 27.9 (C-12); 29.1 (C-3); 33.6 (2 x CH₂, cyclohexyl); 39.0 (C-1); 39.5 (C-4); 48.8 (C-9a); 49.9 (C-7''); 78.4 (C-4a); 78.9 (C-2); 105.9 (C-4' + C-8'); 111.4 (C-6); 113.7 (C-6'); 120.4 (C-8); 124.1 (C-8a); 127.5 (C-2'); 129.2 (C-1'); 129.8 (C-16'' + C-18''); 130.6 (C-19''); 130.7 (C-15''); 131.1 (C-3'); 132.3 (C-3''); 132.3 (C-2''); 136.9 (C-14''); 138.5 (C-7); 142.3 (C-10a); 147.0 (C-5); 157.4 (C-5' + C-7'); 169.5 (C-6''); 177.5 (C-4'').

Ví dụ 14: Thử hoạt tính gây độc tế bào của 4 hợp chất có công thức (**1a-1d**)

Thử hoạt tính gây độc tế bào của 4 hợp chất có công thức (**1a-1d**) trên 04 dòng tế bào ung thư với số thí nghiệm lặp lại N=3. Phương pháp thử độ độc tế bào *in vitro* được Viện Ung

thư Quốc gia Hoa kỳ (NCI) xác nhận là phép thử độ độc tế bào chuẩn nhằm sàng lọc, phát hiện các chất có khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư ở điều kiện *in vitro* (Skehan P. et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 82, 1107-1112, 1990). Tế bào ung thư được duy trì liên tục ở các điều kiện tiêu chuẩn. Sau khi tế bào phát triển đến pha log, sẽ được sử dụng để tiến hành thử nghiệm với các chất thử đã được chuẩn bị ở các thang nồng độ khác nhau trên đĩa 96 giếng. Đĩa thử nghiệm bao gồm: tế bào + môi trường nuôi cấy + chất thử, được ủ trong tủ ẩm CO₂, ở nhiệt độ 37 °C trong 3 -5 ngày để tế bào tiếp tục phát triển. Sau đó tế bào được cố định vào đáy giếng bằng TCA 20% trong 30 phút ở 4 °C và nhuộm bằng SRB 0,4% (w/v) trong 1 giờ ở 37 °C. Sau đó lượng SRB dư được gạn bỏ và các giếng thí nghiệm được rửa 3 lần bằng axit axetic 1% và để khô trong không khí ở nhiệt độ phòng. Cuối cùng sử dụng unbuffered Tris base để hoà tan lượng SRB đã bám và nhuộm các phân tử protein, lắc nhẹ trong 10 phút. Hàm lượng màu của chất nhuộm SRB được xác định qua phổ hấp phụ ở bước sóng 515 nm. Ellipticin được sử dụng làm chất đối chứng dương.

Kết quả thử nghiệm cho thấy cả 4 hợp chất đều thể hiện hoạt tính đối với 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm. Đặc biệt là cả 4 hợp chất (**1a-1d**) thể hiện hoạt tính rất tốt đối với dòng tế bào ung thư máu HL-60 với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 0.013±0.002 đến 0.061±0.003 µg/ml, tốt hơn đối chứng dương ellipticin (IC₅₀ = 0.33±0.04 µg/ml). Bốn hợp chất (**1a-1d**) thể hiện hoạt tính đối với 2 dòng tế bào ung thư là ung thư gan Hep3B và ung thư phổi A549 tốt tương đương với chất đối chứng dương ellipticin (bảng 1).

Bảng 1. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất (**1a-1d**) đối với 4 dòng tế bào ung thư

Tên hợp chất	Dòng tế bào ung thư (giá trị IC ₅₀ (µg/ml))			
	KB	Hep3B	A549	HL-60
1a	3.15±0.34	0.67±0.07	0.48±0.04	0.051±0.003
1b	6.74±0.55	0.48±0.05	0.38±0.03	0.061±0.003
1c	4.55±0.33	0.55±0.05	0.45±0.04	0.013±0.002
1d	3.71±0.15	0.54±0.06	0.46±0.04	0.023±0.004
Ellipticin	0.31±0.05	0.40±0.05	0.38±0.04	0.33±0.04

Hiệu quả của sáng chế

Phương pháp bán tổng hợp các dẫn xuất mới của schweinfurthin theo sáng chế đã được các tác giả nghiên cứu sử dụng hợp chất schweinfurthin G phân lập từ cây Bạch đàn nam (*Macaranga tanarius*) qua 6 bước. Trong quá trình tổng hợp, chất lỏng ion đã được tổng hợp và sử dụng thay thế dung môi hữu cơ dưới sự chiếu xạ của vi sóng trong phản ứng oxy hóa với tác nhân Dess–Martin periodinan, đồng thời thực hiện phản ứng đa thành phần Ugi (multi-component reaction) để gắn các nhóm thế có chứa diamit vào nhóm thế prenyl nhằm làm tăng tính ưa nước của hoạt chất, làm cho hoạt chất dễ hấp thu trong cơ thể. Ưu điểm của phương pháp này là rút ngắn thời gian thực hiện phản ứng, nâng cao hiệu suất phản ứng, nâng cao hiệu quả kinh tế, tiết kiệm năng lượng, bảo vệ môi trường.

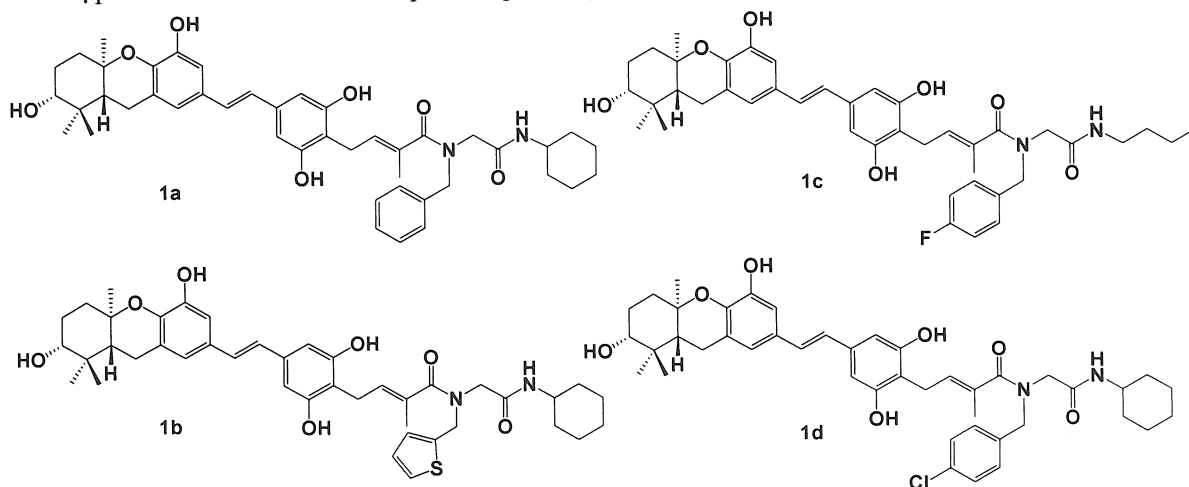
Kết luận

Từ hợp chất schweinfurthin G phân lập từ cây Bạch đàn nam (*Macaranga tanarius*) có công thức (15), tác giả sáng chế đã tổng hợp các dẫn xuất của schweinfurthin với sự thay thế dung môi hữu cơ bằng chất lỏng ion dưới tác động của vi sóng trong phản ứng oxy hoá và áp dụng phản ứng đa thành phần Ugi, nhằm rút ngắn thời gian thực hiện phản ứng, tăng hiệu suất phản ứng, nâng cao hiệu quả kinh tế, tiết kiệm năng lượng.

Các dẫn xuất của schweinfurthin có công thức (1a-1d) được tổng hợp theo quy trình này là các hợp chất mới. Cả 4 hợp chất đều thể hiện hoạt tính đối với 4 dòng tế bào ung thư là ung thư biểu mô KB, ung thư gan Hep3B, ung thư phổi A549 và ung thư máu HL60. Đặc biệt là cả 4 hợp chất (1a-1d) thể hiện hoạt tính rất tốt đối với dòng tế bào ung thư máu HL-60 với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 0.013 ± 0.002 đến 0.061 ± 0.003 $\mu\text{g/ml}$, tốt hơn đối chứng dương ellipticin ($IC_{50} = 0.33 \pm 0.04$ $\mu\text{g/ml}$). Bốn hợp chất (1a-1d) thể hiện hoạt tính đối với 2 dòng tế bào ung thư là ung thư gan Hep3B và ung thư phổi A549 tốt tương đương với chất đối chứng dương ellipticin.

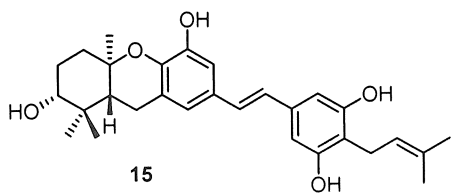
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp bán tổng hợp các dẫn xuất của schweinfurthin có công thức (1a-1d) từ hợp chất schweinfurthin G phân lập từ cây Bạch đàn nam (*Macaranga tanarius*):

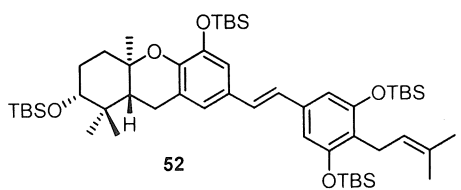


sử dụng chất lỏng ion thay thế dung môi hữu cơ với sự hỗ trợ của vi sóng cho phản ứng oxy hoá tạo hợp chất andehit từ ancol, thực hiện phản ứng đa thành phần Ugi cho phản ứng gắn nhóm diamit nhằm rút ngắn thời gian thực hiện phản ứng, tăng hiệu suất phản ứng, tiết kiệm năng lượng, thân thiện với môi trường, nâng cao hiệu quả kinh tế, phương pháp này bao gồm các bước:

- i) cho hợp chất schweinfurthin G có công thức (15):

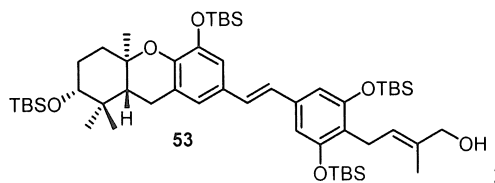


DMF, imidazol và DMAP theo tỉ lệ 1/13,95/10/0,1 (mol/L/mol/mol) vào trong bình cầu phản ứng rồi khuấy và làm lạnh xuống 0°C, sau khi nhiệt độ đạt 0°C thì cho từ từ TBSCl theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (15) là 10/1 (mol/mol) vào bình phản ứng, quá trình này diễn ra trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng sau đó được nâng dần lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 15 giờ, rồi thêm nước, chiết 3 lần bằng EtOAc với tỉ lệ mỗi lần giữa EtOAc và hợp chất có công thức (15) là 1/5 (mL/mg), dịch EtOAc được làm khan bằng natri sulfat, cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô, sản phẩm thô được tinh chế trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/etyl axetat gradient thu được hợp chất có công thức (52) dưới dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất là 81 %:

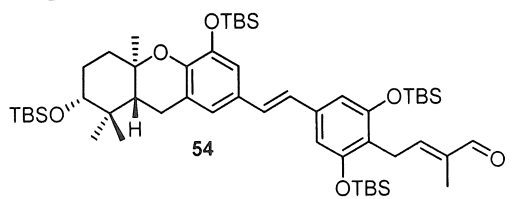


- ii) cho hỗn hợp CH₂Cl₂/MeOH theo tỉ lệ (4/1, v/v) và hợp chất có công thức (52) theo tỉ lệ 61,35/1 (L/mol) vào trong bình cầu phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, rồi cho thêm tác nhân SeO₂ và *t*-BuOOH theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (52) là 1/1/1 (mol/mol) vào bình phản ứng, hỗn hợp phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ

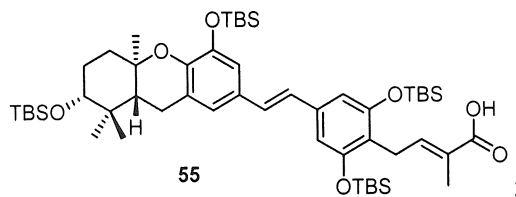
phòng và khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước rồi chiết phân bố 3 lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (52) là 184,05/1 (L/mol), dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô, cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/etyl axetat gradient thu được sản phẩm có công thức (53) với hiệu suất đạt 33% và (54) dưới dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất đạt 24%:



- iii) cho hợp chất có công thức (53) và chất lỏng ion *N*-octyl-*N*-metyephedrinium tetrafluoroborat (được tổng hợp qua 3 bước từ *N*-metyephedrin) theo tỉ lệ 1/10 (mol/mol) vào trong bình phản ứng, rồi cho thêm DMP theo tỉ lệ mol giữa DMP và hợp chất có công thức (53) là 3/1, hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng chuyên dụng ở công suất 150W trong 15 phút, sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được thêm nước, chiết 3 lần với etyl axetat theo tỉ lệ giữa etyl axetat với hợp chất là dẫn xuất của chất có công thức (53) là 80,65/1 (L/mol), dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat khan và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô, cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/EtOAc thu được hợp chất có công thức (54) với hiệu suất của phản ứng đạt 92%:

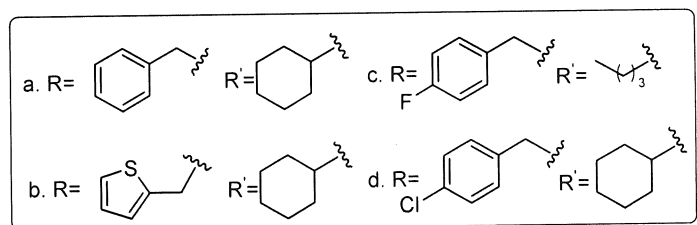
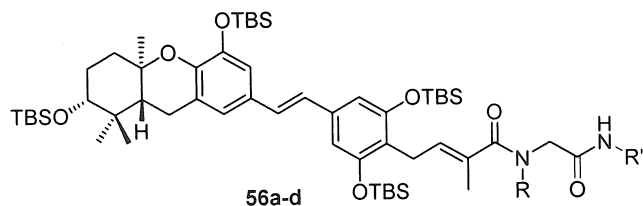


- iv) cho lần lượt hợp chất có công thức (54), 2-methyl-buten-2 và *t*-BuOH theo tỉ lệ 1/20/80 (mol/L/L) vào trong bình cầu phản ứng, sau đó, hòa tan NaH₂PO₄·2H₂O trong H₂O theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (54) là 10/40 (mol/L) rồi thêm vào bình phản ứng, tiếp theo, cho từ từ tác nhân NaClO₂ theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (54) là 5/1 (mol/mol) và khuấy ở nhiệt độ phòng, sau 12 giờ, phản ứng kết thúc, thêm nước rồi chiết phân bố 3 lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (54) là 400/1 (L/mol), dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô, cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/etyl axetat gradient thu được sản phẩm có công thức (55) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất là 90 %:

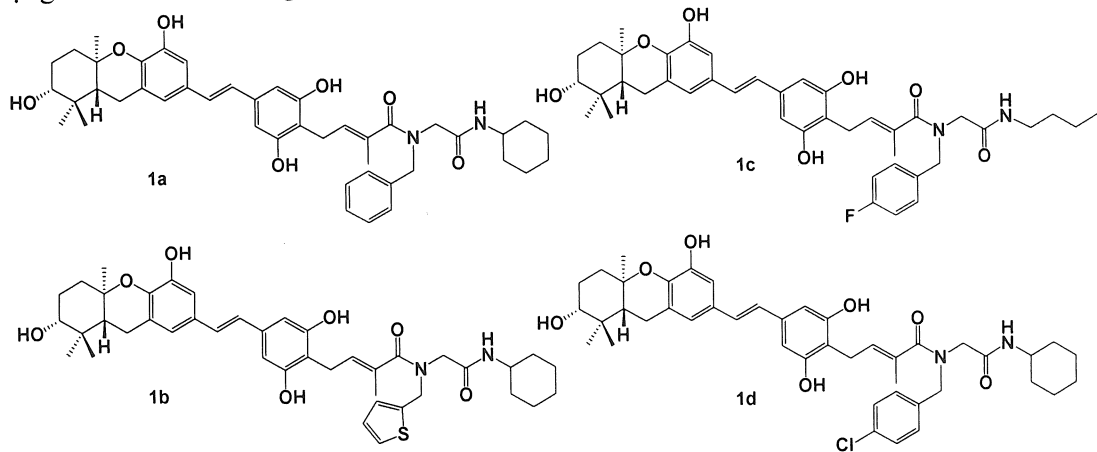


- v) cho lần lượt HCHO, từng dẫn xuất amin (RNH₂) và MeOH theo tỉ lệ 2/1,09/95,23 (mol/mol/L) vào bình cầu phản ứng và khuấy trong 30 phút, sau đó thêm từ từ hỗn hợp của từng dẫn xuất isocyanit và hợp chất có công thức (55) theo tỉ lệ 1,09/1 (mol/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng, sau 18 giờ, dừng phản ứng và cất loại

dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô, cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/EtOAc gradient thu được các dẫn xuất có công thức (**56a-d**) dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất của phản ứng đạt từ 89-92%:



vi) cho từng dẫn xuất có công thức (**56a-d**) và dung môi THF theo tỉ lệ giữa THF và hợp chất có công thức (**56a-d**) là 200/1 (L/mol) vào bình phản ứng rồi khuấy và làm lạnh xuống 0°C, sau đó nhỏ từ từ dung dịch TBAF 1M trong THF theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (**56a-d**) là 4,8/1 (mol/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi phản ứng kết thúc, dừng phản ứng, thêm nước rồi chiết phân bố 3 lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (**56a-d**) là 500/1 (L/mol), dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô, cặn thô được hòa tan trong CH₃CN theo tỉ lệ giữa CH₃CN và hợp chất có công thức (**56a-d**) là 200/1 (L/mol), sau đó nhỏ từ từ HF 48% theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (**56a-d**) là 2/1 (mol/mol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng và kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng cho đến khi phản ứng kết thúc, thêm NaHCO₃ bão hòa để trung hòa lượng HF dư và chiết phân bố 3 lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (**56a-d**) là 1000/1 (L/mol), dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô, cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/etyl axetat gradient thu được các dẫn xuất có công thức (**1a-d**) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất của phản ứng đạt từ 89-92%:



Hình 1. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất của schweinfurthin có công thức (1a-1d)

