



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

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

(11) 
2-0001806

(51)⁷ **C07D 223/10, 211/76**

(13) **Y**

(21) 2-2016-00196

(22) 01.06.2016

(45) 25.09.2018 366

(43) 27.02.2017 347

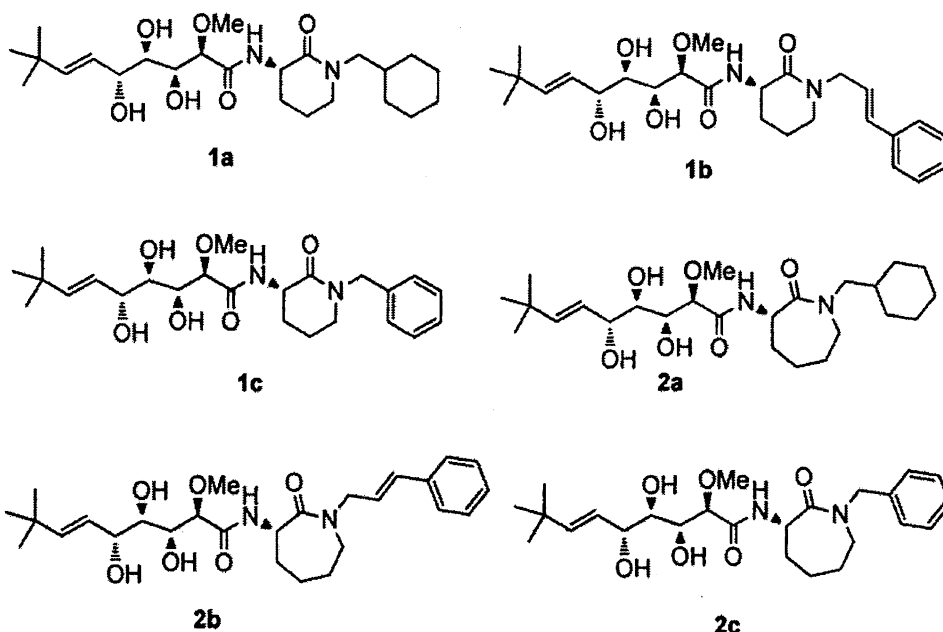
(73) **VIỆN HÓA SINH BIỂN - VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM (VN)**

18 Hoàng Quốc Việt, quận Cầu Giấy, thành phố Hà Nội

(72) **Phạm Văn Cường (VN), Đoàn Thị Mai Hương (VN), Phí Thị Đào (VN), Trần Văn Hiệu (VN), Trương Bích Ngân (VN), Vũ Văn Lợi (VN), Châu Văn Minh (VN)**

(54) **PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT CỦA BENGAMIT**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của bengamit có công thức (1a-1c) và (2a-2c) từ hợp chất α -D-glucuheptonic γ -lacton có công thức (6) thông qua sự thay đổi tác nhân và sự hỗ trợ của vi sóng trong phản ứng đóng vòng amin và phản ứng bảo vệ nhóm amin bậc 1 cũng như phản ứng ngưng tụ giữa amin với lacton. 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. Các hợp chất (1a-1c) và (2a-2c] đều thể hiện hoạt tính đối với 4 dòng tế bào ung thư là ung thư biểu mô KB, ung thư vú MCF-7, ung thư gan HepG2, ung thư phổi Lu-1 với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 0,19-15,0 μ g/ml. Hợp chất có công thức (2a) thể hiện hoạt tính tốt nhất đối với 3 dòng tế bào ung thư KB, HepG2 và Lu-1 với giá trị IC_{50} lần lượt là 0,19; 0,48; 0,17 μ g/ml.

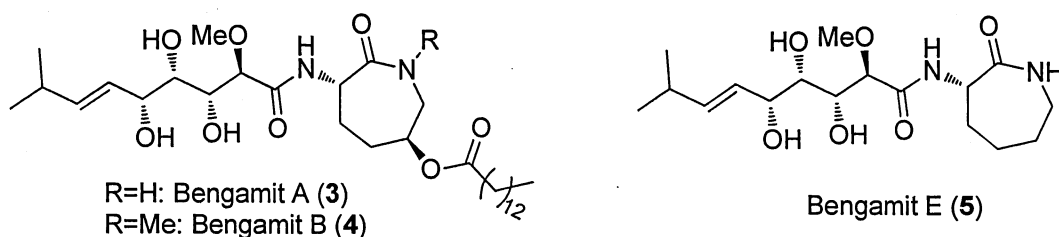


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của bengamit với việc sử dụng tác nhân dễ mua, rẻ tiền với sự hỗ trợ của vi sóng và không sử dụng dung môi trong phản ứng đóng vòng nội phân tử, bảo vệ nhóm amin bậc 1 để tạo vòng amino lactam và sử dụng sự hỗ trợ của vi sóng trong phản ứng ngưng tụ giữa amino lactam với ketit, nhằm rút ngắn thời gian thực hiện 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 đối với 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm là ung thư biểu mô KB, ung thư vú MCF-7, ung thư gan Hep-G2, ung thư phổi Lu-1.

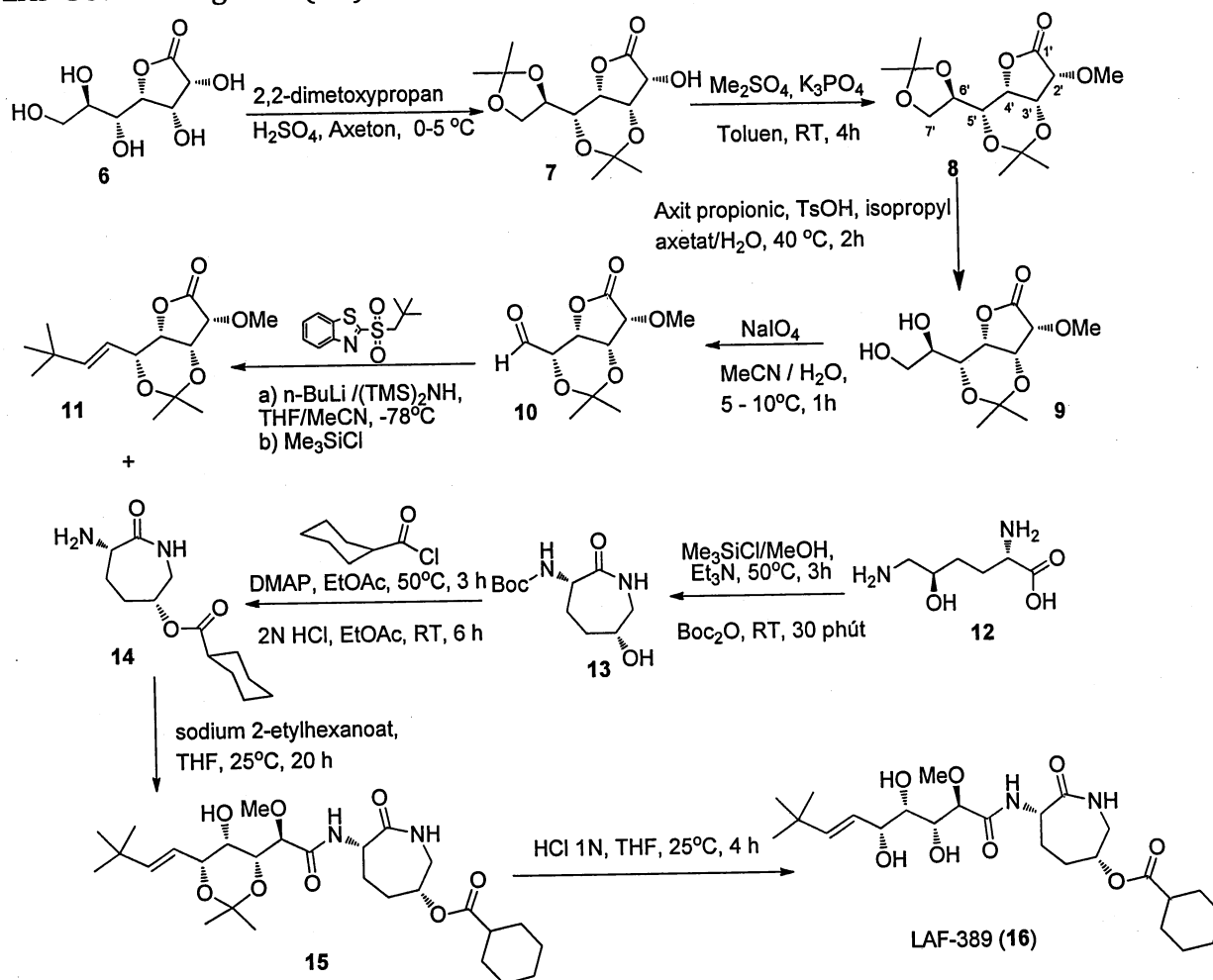
Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Các hợp chất bengamit thuộc lớp chất có nguồn gốc thiên nhiên biển được Crews và cộng sự phân lập lần đầu tiên từ các loài hải miên *Jaspis* (Quinoa et al., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4497–4498). Cho tới nay người ta đã thống kê được có khoảng 24 hợp chất bengamit đã được phân lập và xác định cấu trúc (Madeline et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 647–654; Auria et al., *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 814–816; Rogelio et al., *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 678–680), trong số đó có nhiều chất thể hiện hoạt tính chống ung thư cao, ví dụ như các bengamit A, B, E thể hiện hoạt tính chống ung thư trên tế bào ung thư vú MDA-MB-435 với giá trị IC₅₀ lần lượt là 1,0; 12,0 và 3,3 nM (Robert et al., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2109–2112). Đồng thời, do khó khăn trong việc thu lượng mẫu lớn nguồn hải miên, nên việc tổng hợp toàn phần các hợp chất bengamit cũng như các dẫn xuất đã được các nhà khoa học trên thế giới đặc biệt quan tâm, nhằm thu được lượng chất nhiều hơn phục vụ các nghiên cứu hoạt tính sinh học (Martin et al., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6768–6774; Zia et al., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1733–1741). Trên thế giới, đã có một số công trình công bố về việc tổng hợp toàn phần các dẫn xuất của bengamit, kết quả cho thấy một số dẫn xuất có hoạt tính chống ung thư rất tốt. Tuy nhiên cho đến nay chưa có công trình nào sử dụng sự hỗ trợ của vi sóng trong quá trình tổng hợp các dẫn xuất của bengamit.



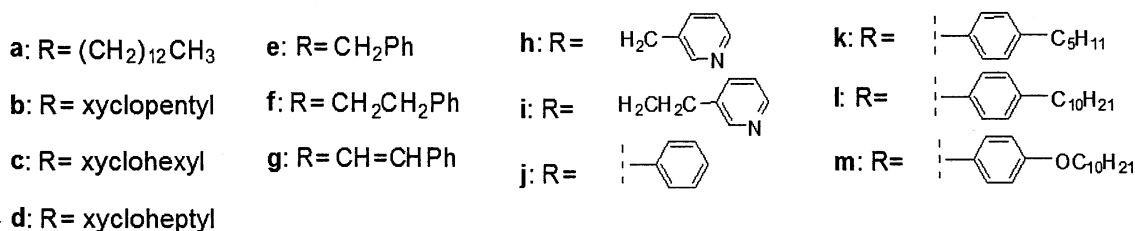
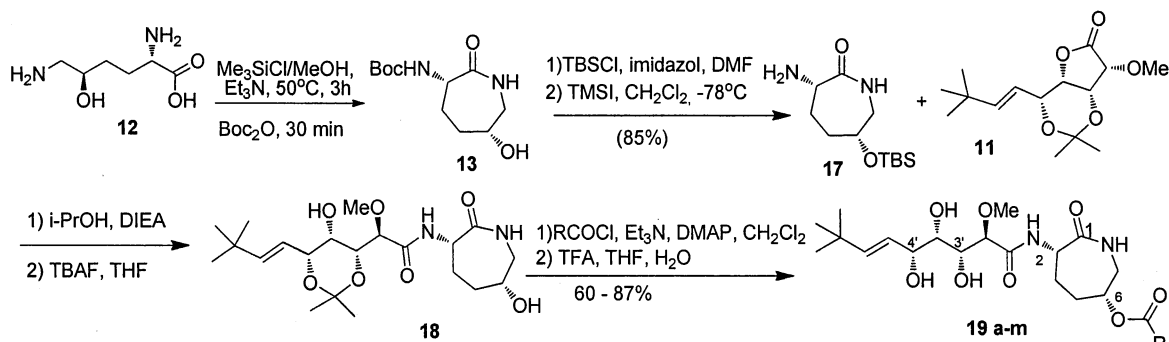
Như đã trình bày ở trên, nhiều dẫn xuất của bengamit đã được tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính. Điển hình trong số đó là hợp chất LAF 389 có công thức (16) đã được David D. Xu và cộng sự nghiên cứu tổng hợp (David et al., *Org. Process Res. Dev.*, **2003**, 7, 856–865). Hợp chất này thể hiện hoạt tính chống ung thư trên dòng tế bào ung thư MDA-MB-435 với IC₅₀ là 17 nM và hiện đang trong giai đoạn nghiên cứu lâm sàng. Việc tổng hợp chất LAF 389 được thực hiện qua 3 giai đoạn (13 bước), các tác giả đã sử dụng hợp chất bất đối đã được thương mại hóa là D-glycero-D-gulo-heptono-1,4-lacton có công thức (6) làm nguyên liệu đầu. Đầu tiên là bảo vệ 4 nhóm OH tạo hợp chất diaxetonit, sau đó thực hiện phản ứng metyl hóa, loại bỏ chọn lọc nhóm axetonit tại C-6' và C-7' thu được

hợp chất có công thức (9). Thực hiện phản ứng oxy hóa cắt mạch tạo hợp chất aldehyt có công thức (10), rồi cho hợp chất aldehyt tác dụng với 2-(2,2-dimethylpropylsulfonyl)-benzothiazol cho hợp chất ketit có công thức (11). Bước tiếp theo là việc tổng hợp vòng lactam có công thức (14). Nguyên liệu đầu được sử dụng là hợp chất (5R)-5-hydroxy-L-lysine có công thức (12), sau khi được đóng vòng nội phân tử, nhóm amin được bảo vệ bằng nhóm Boc, sau đó cho phản ứng với tác nhân xyclohexanacarbonyl clorua với xúc tác DMAP trong EtOAc và loại bỏ nhóm bảo vệ Boc trong sự có mặt của dung dịch HCl 2N thu được hợp chất amino lactam có công thức (13). Giai đoạn cuối cùng là việc gắn kết 2 phần ketit có công thức (11) và vòng lactam có công thức (14). Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của kiềm yếu là natri 2-ethylhexanoat trong THF thu được hợp chất có công thức (15), sau đó loại bỏ nhóm axetonit bằng dung dịch HCl 1N trong THF tạo ra hợp chất LAF-389 có công thức (16).

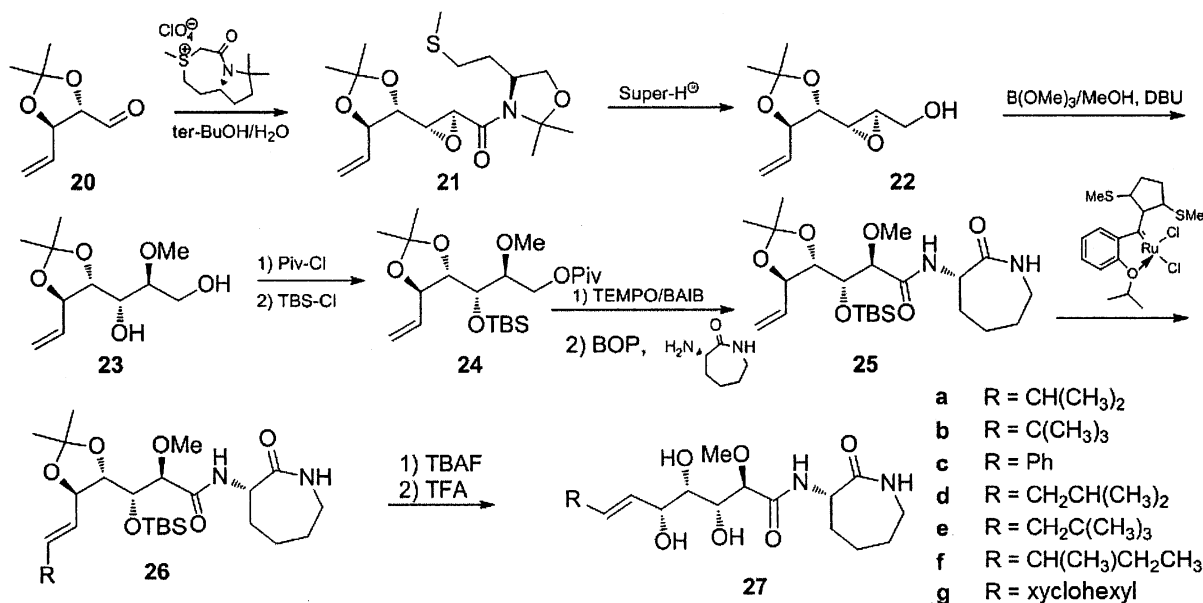


Ngoài ra, các dẫn xuất khác cũng đã được Frederik R. Kinder và cộng sự nghiên cứu tổng hợp và khảo sát hoạt tính chống ung thư (Frederick et al., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 3692-3699). Trong hướng tiếp cận này, tác giả đã điều chế các dẫn xuất của bengamit với các nhóm este khác nhau tại vị trí C-6 của vòng lactam. Tương tự như quá trình tổng hợp hợp chất LAF-389 có công thức (16), vòng lactam cũng được điều chế từ hợp chất (5R)-5-hydroxy-L-lysine có công thức (12), sau đó bảo vệ nhóm hydroxyl bằng TBS và loại bỏ nhóm bảo vệ Boc tạo thành hợp chất amin có công thức (17). Hợp chất này sau đó được phản ứng với chất ketit có công thức (11), đồng thời loại bỏ nhóm bảo vệ TBS bằng tác nhân TBAF, cuối cùng là phản ứng este hóa với các hợp chất axit clorua thu được các dẫn

xuất có công thức (**19a-m**). Trong số các dẫn xuất này, các hợp chất có công thức (**19c**, **19d**, **19f**, **19k**, **19m**) thể hiện hoạt tính cao đối với dòng tế bào ung thư vú MDA-MB-435 là với giá trị IC_{50} lần lượt là 0,04; 0,02; 0,01; 0,02; 0,01 μ M, đặc biệt là hợp chất có công thức (**19a**) có hoạt tính cao nhất với giá trị $IC_{50} < 0,01 \mu$ M. Các hợp chất này có nhiều triển vọng cho các nghiên cứu sâu hơn nhằm phát triển thành các tác nhân chống ung thư mới.

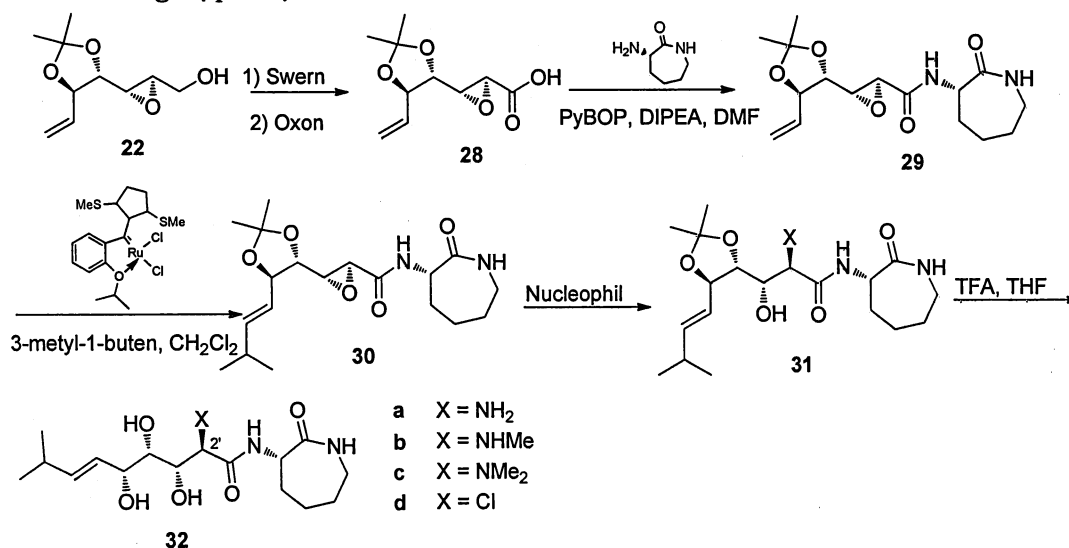


Vào năm 2010, Francisco Sarabia và cộng sự tại trường đại học Malaga Tây Ban Nha đã nghiên cứu tổng hợp 7 dẫn xuất của bengamit E với việc biến đổi cấu trúc chuỗi ketit có công thức (**27a-e**) (Francisco et al., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5526–5532). Trong công trình nghiên cứu này, chuỗi ketit được tổng hợp theo phương pháp khác, từ hợp chất aldehyt có công thức (**20**). Theo hướng tổng hợp này, tác giả đã thu được các dẫn xuất của bengamit E với sự biến đổi của nhóm thế cuối mạch ketit. Tuy nhiên, các tác giả chưa công bố hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp được.

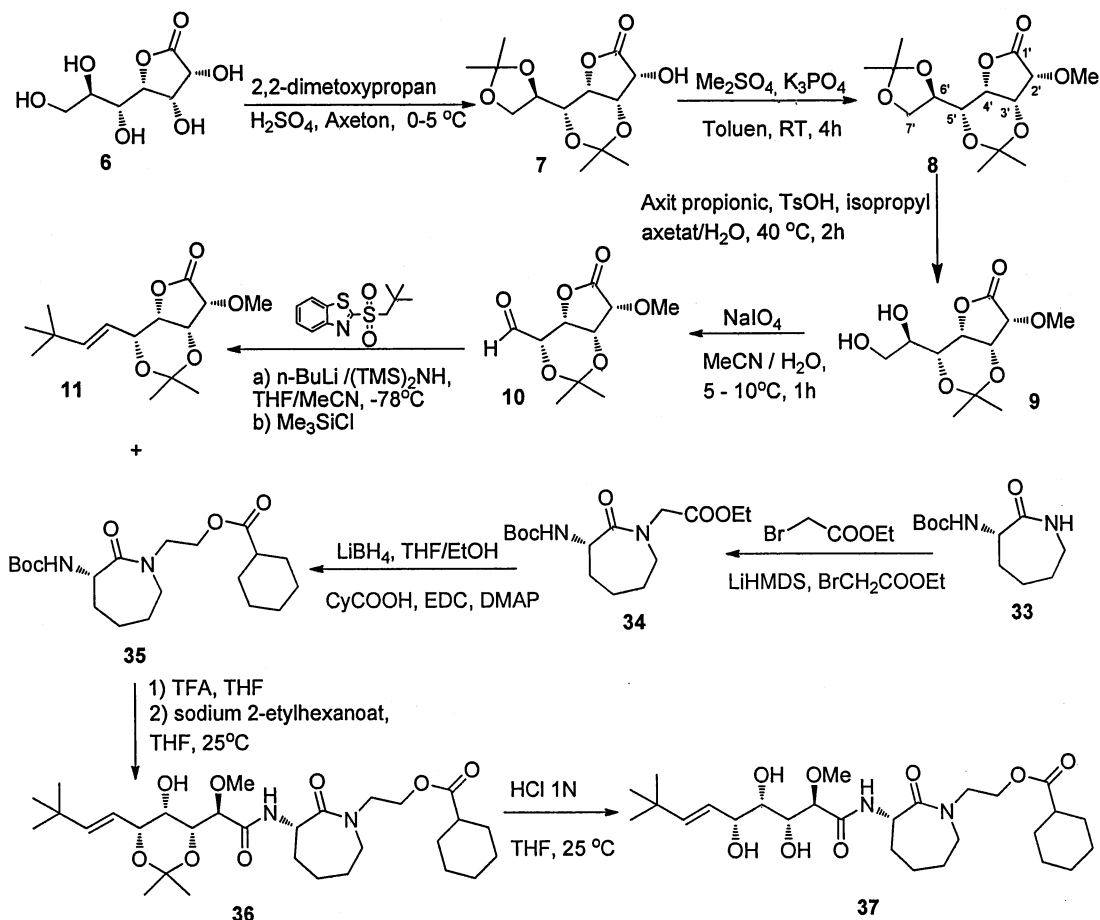


Trước đó, năm 2005, nhóm nghiên cứu Francisco Sarabia và cộng sự đã công bố việc tổng hợp một số dẫn xuất của bengamit E có công thức (**32a-d**) với sự biến đổi của nhóm thế tại C-2 của chuỗi ketit (Francisco et al., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 9514–9520). Trong công trình công bố này, các tác giả cũng không đề cập đến hoạt tính sinh học của

các dẫn xuất tổng hợp được.



Trong một công trình công bố gần đây, Giang Liu và cộng sự đã tiến hành tổng hợp và khảo sát hoạt tính sinh học của 30 dẫn xuất bengamit (Gang Liu et al., *Chem. Med. Chem.*, **2008**, 3, 74-78). Trong đó, đáng chú ý nhất là hợp chất có công thức (37) có chứa nhóm *N*-alkyl trên vòng lactam và không có nhóm hydroxyl ở vị trí C-6. Hợp chất này thể hiện hoạt tính rất mạnh khi được thử nghiệm trên dòng tế bào ung thư vú MDA-MB-435 với giá trị IC₅₀ là 17nM. Như vậy có thể thấy cho tới nay, việc tổng hợp các dẫn xuất của bengamit từ hợp chất thương mại α -D-glucoheptonic γ -lacton có công thức (6) và các axit amin là một trong những phương pháp hiệu quả được sử dụng nhiều nhất. Các dẫn xuất của bengamit E, chứa nhóm *N*-alkyl trên vòng lactam có hoạt tính chống ung thư rất tốt, điều này đã định hướng cho chúng tôi tổng hợp các dẫn xuất mới của bengamit E chứa nhóm *N*-alkyl trên vòng lactam và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất này đối với một số dòng tế bào ung thư.



Với mục tiêu nghiên cứu quy trình tổng hợp các dẫn xuất mới của bengamit có hoạt tính chống ung thư từ hợp chất thương mại α -D-glucuheptonic γ -lacton. Tác giả giải pháp hữu ích đã tiến hành nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất mới của bengamit từ α -D-glucuheptonic γ -lacton qua 11 bước với sự hỗ trợ của lò vi sóng. Phản ứng chiếu xạ vi sóng là một phương pháp trong hóa học xanh, có nhiều ưu điểm so với các phương pháp tổng hợp truyền thống, đã và đang thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học. 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, chiết xuất và tinh chế sản phẩm. Cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu nào sử dụng sự hỗ trợ của vi sóng trong quá trình tổng hợp các hợp chất bengamit. Tác giả giải pháp hữu ích đã cải tiến quy trình tổng hợp các hợp chất amino lactam trong phản ứng đóng vòng nội phân tử sử dụng etylen glycol với sự hỗ trợ của vi sóng, sử dụng anhydrit phtalic với sự hỗ trợ của vi sóng cho phản ứng bảo vệ nhóm amin bậc 1, cũng như phản ứng ngưng tụ giữa amino lactam và ketit trong quá trình tổng hợp các dẫn xuất bengamit, 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.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

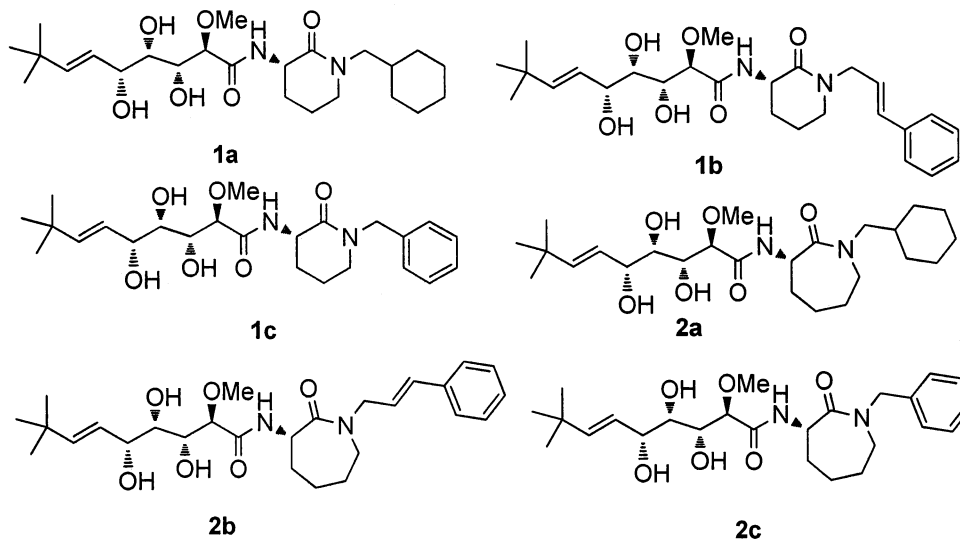
Mục đích của giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của bengamit có công thức (1a-1c) và (2a-2c) theo quy trình mới qua 11 bước từ α -D-glucuheptonic γ -lacton có công thức (6). Các hợp chất này có hoạt tính đối với 4 dòng tế bào ung thư là ung thư biểu mô KB, ung thư vú MCF-7, ung thư gan Hep-G2, ung thư phổi Lu-1.

Trong phản ứng đóng vòng nội phân tử tạo các hợp chất lactam công thức (39), tác

nhân đất tiền như Me_3SiCl , $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ được thay thế bằng etylen glycol với sự hỗ trợ của vi sóng, ưu điểm của phương pháp này là tác nhân etylen glycol dễ mua, không đắt, phản ứng xảy ra nhanh, ít sản phẩm phụ, hiệu suất cao.

Trong phản ứng bảo vệ nhóm amin bậc 1 tạo các hợp chất có công thức (40), tác nhân đất tiền Boc_2O được thay thế bằng anhydrit phtalic, đồng thời sử dụng sự hỗ trợ của vi sóng, ưu điểm của phương pháp này là tiết kiệm kinh phí, tiết kiệm thời gian, tiết kiệm năng lượng, hiệu suất phản ứng cao.

Trong phản ứng ngưng tụ giữa các amino lactam với ketit tạo hợp chất có công thức (43), với sự hỗ trợ của vi sóng, hiệu suất của phản ứng cao hơn, thời gian thực hiện phản ứng ngắn hơn rất nhiều, nâng cao hiệu quả kinh tế.



Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là hình vẽ minh họa quy trình tổng hợp các dẫn xuất của bengamit có công thức (1a-1c) và (2a-2c) từ α -D-glucuheptonic γ -lacton có công thức (6).

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp tổng hợp hợp các dẫn xuất của bengamit có công thức (1a-1c) và (2a-2c) thông qua việc thay thế tác nhân đất tiền với sự hỗ trợ của vi sóng trong phản ứng đóng vòng nội phân tử, phản ứng bảo vệ nhóm amin bậc 1 và phản ứng ngưng tụ giữa các amino lactam với lacton. Phương pháp theo giải pháp hữu ích sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn ở dưới đây.

Đầu tiên cho hợp chất α -D-glucuheptonic γ -lacton có công thức (6), axeton và MgSO_4 theo tỉ lệ 0,48/2,5/1 (mol/L/mol) vào trong bình cầu phản ứng rồi khuấy và làm lạnh xuống 0°C . Sau khi nhiệt độ đạt 0°C thì cho thêm axit sulfuric theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (6) là 0,354/1 (mol/mol) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó trung hòa phản ứng bằng dung dịch amoniac cho đến khi pH = 6 và cất loại dung môi dưới áp suất giảm, rồi thêm nước, chiết 3 lần bằng CH_2Cl_2 với tỉ lệ mỗi lần giữa CH_2Cl_2 và hợp chất có công thức (6) là 4,2/1 (L/mol). Dịch CH_2Cl_2 được làm khan bằng natri sulfat, cất loại dung môi dưới áp suất giảm và kết tinh trong hỗn hợp *n*-hexan/etyl axetat (1/4, v/v) theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (6) là 4,2/1 (L/mol) thu được sản phẩm 3,5:6,7-bis-*O*-(1-metyletyliden)- α -D-glucuheptonic γ -lacton có công thức (7) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng với hiệu suất 67,8%.

Tiếp theo, cho hợp chất có công thức (7) và diclometan theo tỉ lệ 1/142,8 (mol/L) vào trong bình cầu phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được sục bóng khí N₂, rồi cho thêm lần lượt tác nhân MeI, Ag₂O và nước cất theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (7) là 5/2/11,4/1 (mol/mol/ml/mol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện tránh ánh sáng. Sau khi kết thúc phản ứng, lọc hỗn hợp phản ứng qua Celit và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được kết tinh với hệ dung môi *n*-hexan/etyl axetat (3/7, v/v) theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (7) là 5/1 (L/mol) thu được hợp chất 2-*O*-methyl-3,5:6,7-bis-*O*-(1-metyletylyden)- α -D-glucoheptonic γ -lacton có công thức (8) với hiệu suất là 84,6 %.

Cho hỗn hợp HOAc/H₂O (1/1, v/v) và hợp chất có công thức (8) theo tỉ lệ 3,63/1 (L/mol) vào trong bình cầu phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ rồi cất loại dung môi dưới áp suất giảm, thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được kết tinh với hệ dung môi axeton/MeOH (1/5, v/v) theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (8) là 15/1 (L/mol) thu được hợp chất 2-*O*-methyl-3,5-*O*-(1-metyletylyden)- α -D-glucoheptonic γ -lacton có công thức (9) với hiệu suất là 84,7 %.

Cho hỗn hợp dung môi CH₃CN/H₂O (4/1, v/v) và hợp chất có công thức (9) theo tỉ lệ 5,3/1 (L/mol) vào bình cầu phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, rồi cho thêm tác nhân NaIO₄ theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (9) là 1,2/1 (mol/mol) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0-5°C trong 2 giờ, rồi lọc qua Celit và 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 5-*O*-methyl-2,4-*O*-(1-metyletylyden-L-glucoronic axit γ -lacton có công thức (10) với hiệu suất là 80 %.

Cho lần lượt CrCl₂, THF và DMF theo tỉ lệ 12,16/23,3/1 (mol/L/L) vào bình cầu phản ứng, rồi sục khí N₂ và khuấy trong 1 giờ. Sau đó thêm từ từ hỗn hợp 1,1-diiodo-2,2-dimetylpropan, DMF, THF và hợp chất có công thức (10) theo tỉ lệ 2/0,69/13,8/1 (mol/L/L/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 90 phút, phản ứng kết thúc, thêm nước rồi chiết phân bố 4 lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (10) là 46/1 (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 diclometan/etyl axetat = 6/4 thu được sản phẩm 8-methyl-2-*O*-methyl-3,5-*O*-(1-metyletylyden)-6,7,8,9-tetradecoxy-D-gulo-6-nonenonic axit (6E)- γ -lacton (11) dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất đạt 73%.

Cho từng dẫn xuất của axit amin có công thức (38-38') và etylen glycol theo tỉ lệ 1/0,066 (mol/L) vào trong bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 284W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 MeOH/CH₃COCH₃ (1/9, v/v) thu được các dẫn xuất có công thức (39-39') với hiệu suất của phản ứng đạt từ 79-80%.

Cho từng dẫn xuất có công thức (39-39') và axit axetic theo tỉ lệ 1/2 (mol/mol) vào trong bình phản ứng. Sau đó thêm tác nhân anhydrit phtalic và hạt rây phân tử 4Å theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (39-39') là 2/227/1 (mol/g/mol) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 284W trong vòng 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 (8/2, v/v) thu được các dẫn xuất có công thức (40-40') với hiệu suất của phản ứng đạt từ 38-57%.

Cho từng dẫn xuất có công thức (40-40') và DMSO theo tỉ lệ 1/0,01 (g/L) vào trong bình phản ứng. Sau đó hút chân không, rồi sục khí nitơ và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C. Sau 5 phút, thêm K₂CO₃ và KOH theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (40-40') là 2/2/1 (mol/mol/mol) rồi khuấy trong 10 phút và tiếp tục cho thêm các dẫn xuất R-Br theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (40-40') là 3/1 (mol/mol) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được đun khuấy ở 60°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và trung hòa bằng axit HCl 1N đến pH 7, rồi thêm nước chiết 4 lần bằng etyl axetat với tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (40-40') là 0,025/1 (L/g). 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/EtOAc gradient thu được các dẫn xuất có công thức (41-41') dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng với hiệu suất đạt từ 42-55%.

Cho từng dẫn xuất có công thức (41-41') và axeton nitril tỉ lệ 125/1 (g/L) vào trong bình phản ứng. Sau đó thêm dung dịch hydrazin 35% theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (41-41') là 10/1 (mol/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và chiết 4 lần bằng etyl axetat với tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (41-41') là 0,04/1 (L/g). 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 CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được các dẫn xuất có công thức (42-42') dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt với hiệu suất đạt từ 70-92%.

Cho lần lượt hợp chất có công thức (11), các dẫn xuất có công thức (42-42'), natri-2-ethylhexanoat và dung môi THF theo tỉ lệ 1/5/1,5/2,84 (mol/mol/mol/L) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 100W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5, v/v) thu được các dẫn xuất có công thức (43-43') với hiệu suất của phản ứng đạt từ 57-91%.

Cho các dẫn xuất có công thức (43-43') và dung môi THF theo tỉ lệ giữa THF và hợp chất có công thức (43-43') là 0,015/1 (g/L) vào bình phản ứng. Sau đó nhỏ từ từ axit triflo axetic và nước cất theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (43-43') là 100/1,485/1 (mol/L/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở 0°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Dừng phản ứng, quay cất chân không dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột Sephadex với dung môi MeOH thu được các dẫn xuất của bengamit có công thức (1a-1c) và (2a-2c) dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất đạt từ 30-59%.

Các hợp chất có công thức (1a-1c) và (2a-2c) được thử hoạt tính gây độc tế bào đối với 4 dòng tế bào ung thư là ung thư biểu mô KB, ung thư vú MCF-7, ung thư gan HepG2, ung thư phổi Lu-1. Phép thử được thực hiện 3 lần, kết quả cho thấy cả 6 hợp chất đều thể hiện hoạt tính đối với 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng 0,19-15,0

µg/ml. Hợp chất có công thức (2a) thể hiện hoạt tính tốt nhất đối với 3 dòng tế bào ung thư KB, HepG2 và Lu-1 với giá trị IC₅₀ lần lượt là 0,19; 0,48; 0,17 µg/ml (bảng 1).

Giải pháp hữu ích 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 giải pháp hữu ích.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

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 MHz với TMS là chất chuẩn nội. Phổ khối phân giải cao HR-MS được đo trên hệ thống máy Agilent 6530 Accurate-Mas Q-TOF LC/MS. Phổ khối lượng được đo trên máy sắc ký lỏng ghép khối phổ với đầu dò MSD (LC/MSD Agilent series 1100). Độ quay cực được đo trên máy Polax-21 của hãng Atago. 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 Hep-G2, ung thư phổi Lu-1 được cung cấp bởi ATCC.

Ví dụ 1: Tổng hợp 3,5:6,7-bis-*O*-(1-metyletylyliden)-α-D-glucoheptonic γ-lacton có công thức (7)

Cho 1 g chất α-D-Glucoheptonic γ-lacton có công thức (6) (4,8 mmol), 25 ml axeton và 1,2 g MgSO₄ (10mmol) vào trong bình cầu phản ứng rồi khuấy và làm lạnh xuống 0°C. Sau khi nhiệt độ đạt 0°C, thêm từ từ 0,09 ml axit sulfuric đặc (1,7 mmol) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ thì phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NH₄OH đến pH 6, rồi cất loại dung môi dưới áp suất giảm, sau đó thêm 20 ml nước cất rồi chiết với dung môi diclometan (4 lần x 20 ml). Dịch diclometan được làm khan bằng natri sulfat, cất loại dung môi dưới áp suất giảm, sau đó kết tinh trong 15 ml dung môi *n*-hexane/etyl axetat (1/4, v/v) thu được sản phẩm có công thức (7) dưới dạng chất rắn màu trắng (937 mg). Hiệu suất phản ứng đạt 67,8%.

Chất rắn màu trắng, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1,35 (3H, s, CH₃); 1,41 (3H, s, CH₃); 1,43 (3H, s, CH₃); 1,50 (3H, s, CH₃); 2,84 (1H, d, *J* = 10,5 Hz, OH); 3,83 (1H, dd, *J* = 1,5; 8,5 Hz, H-5); 3,91 (1H, dd, *J* = 4,0; 9,0 Hz, H-7a); 4,10 (1H, dd, *J* = 6,0; 9,0 Hz, H-7b); 4,32 (2H, m, H-4, H-6); 4,48 (1H, dd, *J* = 4,0; 10,5 Hz, H-2); 4,60 (1H, dd, *J* = 2,0; 4,0 Hz, H-3).

Ví dụ 2: Tổng hợp 2-*O*-metyl-3,5:6,7-bis-*O*-(1-metyletylyliden)-α-D-glucoheptonic γ-lacton có công thức (8)

Cho 100 mg chất 3,5:6,7-bis-*O*-(1-metyletylyliden)-α-D-glucoheptonic γ-lacton có công thức (7) (0,347 mmol) và 50 ml diclometan vào trong bình cầu phản ứng, rồi sục bóng khí N₂. Sau đó thêm từ từ 0,312 ml iodometan (1,75 mmol, 5 eq), 161 mg Ag₂O (0,694 mmol, 2eq) và 4 µl nước cất vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện tránh ánh sáng trong thời gian 18h thì phản ứng kết thúc. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celit và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được kết tinh bằng 15 ml hệ dung môi etyl axetat/*n*-hexan (7/3, v/v) thu được sản phẩm có công thức (8) dưới dạng chất rắn màu trắng (88 mg). Hiệu suất phản ứng đạt 84%.

Chất rắn màu trắng, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 1,34 (3H, s, CH_3); 1,42 (6H, s, 2 x CH_3); 1,48 (3H, s, CH_3); 3,64 (3H, s, OCH_3); 3,81 (1H, dd, $J = 2,0$; 8,5 Hz, H-5); 3,91 (1H, dd, $J = 4,0$; 9,0 Hz, H-7a); 4,09 (1H, dd, $J = 6,5$; 9,0 Hz, H-7b); 4,12 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, H-2); 4,25 (1H, t, $J = 2,0$ Hz, H-4); 4,32 (1H, m, H-6); 4,70 (1H, dd, $J = 2,0$; 3,5 Hz, H-3). Ví dụ 3: Tổng hợp 2-*O*-metyl-3,5-*O*-(1-metyletyliden)- α -D-glucoheptonic γ -lacton có công thức (9)

Cho 100 mg chất 2-*O*-metyl-3,5:6,7-bis-*O*-(1-metyletyliden)- α -D-glucoheptonic γ -lacton có công thức (8) (0,33 mmol) và 1,2 ml hỗn hợp axit axetic/nước cất (1/1, v/v) vào trong bình cầu phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ thì phản ứng kết thúc. Cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được kết tinh trong 5 ml dung môi axeton/MeOH (1/5, v/v) thu được sản phẩm có công thức (9) dưới dạng chất rắn màu trắng (74 mg). Hiệu suất phản ứng đạt 85 %.

Chất rắn màu trắng, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 1,38 (3H, s, CH_3); 1,53 (3H, s, CH_3); 3,57 (3H, s, OCH_3); 3,60 (1H, dd, $J = 5,0$; 11,5 Hz, H-7a); 3,74 (1H, dd, $J = 2,5$; 11,5 Hz, H-7b); 3,80 (1H, m, H-6); 4,09 (1H, dd, $J = 2,0$; 9,0 Hz, H-5); 4,43 (1H, d, $J = 4,0$ Hz, H-2); 4,46 (1H, t, $J = 2,0$ Hz, H-4); 4,87 (1H, dd, $J = 2,0$; 4,0 Hz, H-3).

Ví dụ 4: Tổng hợp 5-*O*-metyl-2,4-*O*-(1-metyletyliden)-L-glucoronic axit γ -lacton có công thức (10)

Cho 100 mg chất 2-*O*-metyl-3,5-*O*-(1-metyletyliden)- α -D-glucoheptonic γ -lacton có công thức (9) (0,38 mmol) vào trong bình cầu chứa 2 ml hỗn hợp MeCN/ H_2O (4/1, v/v). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C , sau đó cho từ từ 100 mg NaIO_4 (0,47 mmol, 1,2 eq) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ $0-5^\circ\text{C}$ trong 2 giờ, rồi lọc qua Celit và 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*-hexane/etyl axetat gradient thu được sản phẩm có công thức (10) dưới dạng chất rắn màu trắng (80 mg). Hiệu suất phản ứng đạt 91%.

Chất rắn màu trắng, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 1,53 (3H, s, CH_3); 1,56 (3H, s, CH_3); 3,66 (3H, s, OCH_3); 4,11 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, H-5); 4,43 (2H, m, H-2, H-4); 4,75 (1H, dd, $J = 2,0$; 3,5 Hz, H-3); 9,60 (1H, s, CHO).

Ví dụ 5: Tổng hợp 8-metyl-2-*O*-metyl-3,5-*O*-(1-metyletyliden)-6,7,8,9-tetradexy-D-gulo-6-nonenonic axit (6E)- γ -lacton có công thức (11)

Cho lần lượt 0,445 g CrCl_2 (3,65 mmol), THF khan (7 ml) và DMF (0,3 ml) vào bình cầu phản ứng, rồi sục khí N_2 trong thời gian 1 giờ. Sau đó thêm từ từ hỗn hợp chứa 0,13 ml 1,1-diiodo-2,2 dimetylpropan (0,87 mmol, 2 eq), 0,3 ml DMF, 6 ml THF và 100 mg hợp chất có công thức (10) (0,435 mmol) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 90 phút thì phản ứng kết thúc. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và chiết với dung môi etyl axetat (4 lần x 20 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 silica gel với hệ dung môi diclometan/etyl axetat (6/4, v/v) thu được sản phẩm 8-metyl-2-*O*-metyl-3,5-*O*-(1-metyletyliden)-6,7,8,9-tetradexy-D-gulo-6-nonenonic axit (6E)- γ -lacton có công thức (11) (90 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất đạt 73%

Chất rắn màu trắng, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 1,04 (9H, s); 1,53 (3H, s, CH_3); 1,56 (3H, s, CH_3); 3,66 (3H, s, OCH_3); 3,98 (1H, m, H-5); 4,08 (1H, d, $J = 4,0$ Hz, H-2);

4,44 (1H, dd, $J = 7,5; 1,5$ Hz, H-4); 4,71 (1H, dd, $J = 4,0; 2,0$ Hz, H-3); 5,58 (1H, dd, $J = 15,5; 7,5$ Hz, H-6); 5,85 (1H, dd, $J = 15,5; 1,0$ Hz, H-7); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 19,5 (CH_3), 29,2 (3 x CH_3), 30,9 (CH_3), 32,8 (C), 57,7 (OCH_3), 67,0 (CH), 68,9 (CH), 71,5 (CH), 78,4 (CH), 97,9 (C), 120,7 (CH), 144,9 (CH), 173,4 ($\text{C}=\text{O}$).

Ví dụ 6: Tổng hợp (*S*)-3-aminopiperidin-2-on có công thức (39)

Cho 400 mg hợp chất L-ornithin có công thức (38) (3,03 mmol) và 0,2 ml etylen glycol vào trong bình cầu phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 284W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (1/9, v/v) thu được 276 mg sản phẩm có công thức (39) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt 80%.

Chất dầu màu vàng nhạt, ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} (ppm): 1,43 (1H, m); 1,64 (1H, m); 1,78 (1H, m); 1,97 (1H, m); 3,10 (3H, m); 7,39 (1H, br s, NH).

Ví dụ 7: Tổng hợp (*S*)-3-amino-azepan-2-on có công thức (39')

Cho 443 mg hợp chất L-lysine có công thức (38') (3,03 mmol) và 0,2 ml ethylene glycol vào trong bình cầu phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 284W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (1/9, v/v) thu được 306,6 mg sản phẩm có công thức (39') dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt 79%.

Chất rắn màu trắng, ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} (ppm): 1,17 (1H, m), 1,32 (1H, m); 1,56 (1H, m); 1,68 (2H, m); 1,83 (1H, m); 3,05 (2H, m); 3,41 (1H, dd, $J = 1,5, 11,0$ Hz); 7,56 (1H, br s, NH); ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} (ppm): 27,9 (CH_2), 29,1 (CH_2), 34,1 (CH_2), 40,5 (CH_2), 52,8 (CH), 177,9 ($\text{C}=\text{O}$).

Ví dụ 8: Tổng hợp (*S*)-2-(2-oxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion có công thức (40)

Cho 100 mg chất (*S*)-3-aminopiperidin-2-on (0,88 mmol) có công thức (39) và 0,1 ml axit axetic (1,76 mmol, 2eq) vào trong bình cầu phản ứng. Sau đó cho thêm 0,26 g anhydrit phtalic (1,76 mmol, 2 eq) và 0,2 g hạt rây phân tử 4Å vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 284W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, quay cất chân không dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi thu được cặn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột với hệ dung môi *n*-hexan/ EtOAc (8/2, v/v) thu được 81 mg sản phẩm có công thức (40) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 38%.

Chất rắn màu trắng, ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 1,95 (1H, m); 2,10 (2H, m); 2,40 (1H, qd, $J = 3,0; 12,5$ Hz); 3,39 (1H, m); 3,52 (1H, td, $J = 4,0; 12,0$ Hz); 4,77 (1H, dd, $J = 12,0; 6,5$ Hz); 6,15 (1H, brs); 7,69-7,72 (2H, m); 7,83-7,86 (2H, m); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 22,3 (CH_2); 26,3 (CH_2); 42,4 (CH_2); 49,2 (CH); 123,4 (2 x CH); 132,1 (2 x C); 134,0 (2 x CH); 167,7 ($\text{C}=\text{O}$); 168,1 (2 x $\text{C}=\text{O}$).

Ví dụ 9: Tổng hợp (*S*)-2-(2-oxoazepan-3-yl)isoindolin-1,3-dion có công thức (40')

Cho 100 mg chất (*S*)-3-amino-azepan-2-on (0,78 mmol) có công thức (39') và 0,09 ml axit axetic (1,56 mmol, 2eq) vào trong bình cầu phản ứng. Sau đó cho thêm 0,23 g anhydrit phtalic (1,56 mmol, 2 eq) và 0,177 g hạt rây phân tử 4Å vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 284W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 (8/2, v/v) thu được 115 mg sản phẩm có công thức (40') dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 57%.

Chất rắn màu trắng, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ_{H} (ppm): 1,32 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,81 (1H, m), 2,01 (2H, m), 2,41 (1H, m); 3,12 (1H, m); 3,22 (1H, m); 4,83 (1H, d, $J = 11,0$ Hz); 7,87 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ_{C} (ppm): 28,3 (CH_2); 28,6 (CH_2); 28,8 (CH_2); 41,0 (CH_2); 54,2 (CH); 123,1 (2 x CH); 131,5 (2 x C); 134,5 (2 x CH); 167,7 (C=O); 171,5 (C=O).

Ví dụ 10: Tổng hợp (S)-3-amino-1-(xyclohexylmetyl)piperidin-2-on có công thức (41a)

Cho 0,8g hợp chất có công thức (40) (3,28 mmol) và 8 ml DMSO vào trong bình phản ứng. Hút chân không, rồi sục khí nitơ và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C . Sau 5 phút, thêm 0,905 g K_2CO_3 (6,56 mmol, 2eq) và 0,367 g KOH (6,56 mmol, 2eq) vào bình phản ứng và khuấy trong 10 phút, rồi cho thêm 1,37 ml (bromometyl)xyclohexan (9,84 mmol, 3eq). Hỗn hợp phản ứng được đun khuấy ở 60°C . Quá trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Sau 23 giờ, dừng phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C , trung hòa bằng axit HCl 1N đến pH7 rồi thêm nước cất và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 ml). Dịch etyl axetat được làm khan bằng Na_2SO_4 rồi 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/EtOAc gradient thu được 501 mg sản phẩm có công thức (41a) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 45%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,82-7,84 (2H, m); 7,68-7,70 (2H, m); 4,76 (1H, dd, $J = 6,0; 12,0$ Hz); 3,54 (1H, dt, $J = 4,0; 12,0$ Hz); 3,19-3,32 (3H, m); 2,44 (1H, dq, $J = 3,0; 12,0$ Hz); 2,07 (2H, m); 1,98 (1H, m); 1,13-1,26 (3H, m); 0,95 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 22,3 (CH_2); 25,8 (CH_2); 25,9 (CH_2); 26,4 (CH_2); 26,5 (CH_2); 30,6 (CH_2); 31,0 (CH_2); 35,8 (CH); 48,8 (CH_2); 49,9 (CH); 54,1 (CH_2); 123,4 (2 x CH); 132,2 (2 x C); 133,9 (2 x CH); 166,1 (C=O); 167,9 (2 x C=O).

Ví dụ 11: Tổng hợp (S)-3-amino-1-xinamylpiperidin-2-on có công thức (41b)

Cho 0,8 g hợp chất có công thức (40) (3,28 mmol) và 8 ml DMSO vào trong bình phản ứng. Hút chân không, rồi sục khí nitơ và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C . Sau 5 phút, thêm 0,905 g K_2CO_3 (6,56 mmol, 2eq) và 0,367 g KOH (6,56 mmol, 2eq) vào bình phản ứng và khuấy trong 10 phút, rồi cho thêm 1,46 ml xinamyl bromit (9,84 mmol, 3eq). Hỗn hợp phản ứng được đun khuấy ở 60°C . Quá trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Sau 23 giờ, dừng phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C , trung hòa bằng axit HCl 1N đến pH7 rồi thêm nước cất và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 ml). Dịch etyl axetat được làm khan bằng Na_2SO_4 rồi 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/EtOAc gradient thu được 590 mg sản phẩm có công thức (41b) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 50%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,88 (2H, m); 7,74 (2H, m); 7,43 (2H, d, $J = 7,0$ Hz); 7,36 (2H, t, $J = 7,0$ Hz); 7,28 (1H, t, $J = 8,0$ Hz); 6,60 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 6,20 (1H, dt, $J = 6,5; 16,0$ Hz); 4,85 (1H, dd, $J = 6,0; 12,0$ Hz); 4,23 (2H, m); 3,57 (1H, dt, $J = 4,5; 12,0$ Hz); 3,38 (1H, m); 2,50 (1H, m); 2,15 (2H, m); 2,03 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 22,1 (CH_2); 26,5 (CH_2); 47,3 (CH_2);

49,5 (CH₂); 49,9 (CH); 123,4 (2 x CH); 123,9 (CH); 126,5 (2 x CH); 127,7 (CH); 128,6 (2 x CH); 132,2 (2 x C); 133,1 (CH); 134,0 (2 x CH); 136,6 (C); 166,1 (C=O); 167,9 (2 x C=O).
 Ví dụ 12: Tổng hợp (S)-2-(1-benzyl-2-oxopiperidin-3-yl)isoindolin-1,3-dion có công thức (41c)

Cho 0,8 g hợp chất có công thức (40) (3,28 mmol) và 8 ml DMSO vào trong bình phản ứng. Hút chân không, rồi sục khí nitơ và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C. Sau 5 phút, thêm 0,905 g K₂CO₃ (6,56 mmol, 2eq) và 0,367 g KOH (6,56 mmol, 2eq) vào bình phản ứng và khuấy trong 10 phút, rồi cho thêm 1,17 ml benzyl bromit (9,84 mmol, 3eq). Hỗn hợp phản ứng được đun khuấy ở 60°C. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Sau 23 giờ, dừng phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, trung hòa bằng axit HCl 1N đến pH7 rồi thêm nước cất và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 ml). Dịch etyl axetat được làm khan bằng Na₂SO₄ rồi 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/EtOAc gradient thu được 460 mg sản phẩm có công thức (41c) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 42%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: *m/z* 335 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)_δ_H (ppm): 7,85-7,87 (2H, m); 7,70-7,73 (2H, m); 7,26-7,37 (5H, m); 4,85 (1H, dd, *J* = 6,5; 12,0 Hz); 4,73 (1H, d, *J* = 15,0 Hz); 4,56 (1H, d, *J* = 15,0 Hz); 3,42 (1H, dt, *J* = 4,5; 12,0 Hz); 3,26 (1H, m); 2,48 (1H, dq, *J* = 3,5; 12,0 Hz); 2,11 (1H, m); 1,92-2,05 (2H, m); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) _δ_C (ppm): 23,5 (CH₂); 27,9 (CH₂); 48,6 (CH₂); 51,4 (CH); 52,2 (CH₂); 124,8 (2 x CH); 128,8 (CH); 129,5 (2 x CH); 130,1 (2 x CH); 133,6 (2 x C); 135,4 (2 x CH); 138,1 (C); 167,8 (C=O); 169,3 (2 x C=O).

Ví dụ 13: Tổng hợp (S)-2-(1-(xyclohexylmetyl)-2-oxoazepan-3-yl)isoindolin-1,3-dion có công thức (41'a)

Cho 0,8 g hợp chất có công thức (40') (3,1 mmol) và 8 ml DMSO vào trong bình phản ứng. Hút chân không, rồi sục khí nitơ và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C. Sau 5 phút, thêm 0,856 g K₂CO₃ (6,2 mmol, 2eq) và 0,347 g KOH (6,2 mmol, 2eq) vào bình phản ứng và khuấy trong 10 phút, rồi cho thêm 1,3 ml tác nhân (bromometyl)xyclohexan (9,3 mmol, 3eq). Hỗn hợp phản ứng được đun khuấy ở 60°C. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Sau 23 giờ, dừng phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, trung hòa bằng axit HCl 1N đến pH7 rồi thêm nước cất và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 ml). Dịch etyl axetat được làm khan bằng Na₂SO₄ rồi 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/EtOAc gradient thu được 505 mg sản phẩm có công thức (41'a) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 46%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: *m/z* 355 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)_δ_H (ppm): 7,81-7,84 (2H, m); 7,67-7,69 (2H, m); 5,03 (1H, d, *J* = 11,5 Hz); 3,60 (1H, dd, *J* = 11,5; 15,0 Hz); 3,40 (1H, dd, *J* = 12,0; 13,5 Hz); 3,29 (1H, dd, *J* = 5,5; 15,5 Hz); 3,05 (1H, dd, *J* = 7,5; 13,5 Hz); 2,66 (1H, m); 2,24 (1H, m); 2,12 (2H, m); 1,89 (1H, m); 1,53-1,74 (6H, m); 1,17 (4H, m); 0,92 (2H, m); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) _δ_C (ppm): 25,5 (CH₂); 25,9 (CH₂); 26,4 (CH₂); 27,7 (CH₂); 28,7 (CH₂); 29,4 (CH₂); 30,8 (CH₂); 31,0 (CH₂); 36,7 (CH); 49,7 (CH₂); 54,5 (CH); 55,8 (CH₂); 123,3 (2 x CH); 132,2 (2 x C); 133,8 (2 x CH); 168,4 (C=O); 170,3 (2 x C=O).

Ví dụ 14: Tổng hợp (S)-3-amino-1-xinamylazepan-2-on có công thức (41'b)

Cho 0,8 g hợp chất có công thức (**40'**) (3,1 mmol) và 8 ml DMSO vào trong bình phản ứng. Hút chân không, rồi sục khí nitơ và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C. Sau 5 phút, thêm 0,856 g K₂CO₃ (6,2 mmol, 2eq) và 0,347 g KOH (6,2 mmol, 2eq) vào bình phản ứng và khuấy trong 10 phút, rồi cho thêm 1,38ml tác nhân xinamyl bromit(9,3 mmol, 3eq). Hỗn hợp phản ứng được đun khuấy ở 60°C. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Sau 23 giờ, dừng phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, trung hòa bằng axit HCl 1N đến pH7 rồi thêm nước cất và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 ml). Dịch etyl axetat được làm khan bằng Na₂SO₄ rồi 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/EtOAc gradient thu được 580 mg sản phẩm có công thức (**41'b**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 50%.

Chất rắn màu trắng, mp. 130-132°C; ESI-MS: *m/z* 375 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_c (ppm): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_c (ppm): 7,84-7,86 (2H, m); 7,69-7,72 (2H, m); 7,35 (1H, d, *J* = 7,5 Hz); 7,31 (1H, t, *J* = 7,5 Hz); 7,24 (1H, m); 6,51 (1H, d, *J* = 16,0 Hz); 6,14 (1H, td, *J* = 6,5; 16,0 Hz); 5,07 (1H, d, *J* = 11,0 Hz); 4,28 (1H, dd, *J* = 6,5; 15,0 Hz); 4,10 (1H, dd, *J* = 6,5; 15,0 Hz); 3,55 (1H, dd, *J* = 12,0; 15,5 Hz); 3,37 (1H, dd, *J* = 5,0; 15,5 Hz); 2,68 (1H, m); 2,10 (2H, m); 1,89 (1H, m); 1,71 (1H, m); 1,54 (1H, m); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c (ppm): 27,8 (CH₂); 28,7 (CH₂); 29,5 (CH₂); 47,9 (CH₂); 50,9 (CH₂); 54,5 (CH); 123,4 (2 x CH); 124,5 (CH); 126,5 (2 x CH); 127,8 (C); 128,6 (2 x CH); 132,2 (2 x C); 133,4 (CH); 133,9 (2 x CH); 136,5 (C); 168,4 (C=O); 170,2 (2 x C=O).

Ví dụ 15: Tổng hợp (*S*)-3-amino-1-benzylazepan-2-on có công thức (**41'c**)

Cho 0,8 g hợp chất có công thức (**40'**) (3,1 mmol) và 8 ml DMSO vào trong bình phản ứng. Hút chân không, rồi sục khí nitơ và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C. Sau 5 phút, thêm 0,856 g K₂CO₃ (6,2 mmol, 2eq) và 0,347 g KOH (6,2 mmol, 2eq) vào bình phản ứng và khuấy trong 10 phút, rồi cho thêm 1,1 ml tác nhân ml benzyl bromit (9,3 mmol, 3eq). Hỗn hợp phản ứng được đun khuấy ở 60°C. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Sau 23 giờ, dừng phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, trung hòa bằng axit HCl 1N đến pH7 rồi thêm nước cất và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 ml). Dịch etyl axetat được làm khan bằng Na₂SO₄ rồi 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/EtOAc gradient thu được 693 mg sản phẩm có công thức (**41'c**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 55%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: *m/z* 349 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ_c (ppm): 7,90-7,93 (2H, m); 7,75-7,78 (2H, m); 7,30-7,39 (5H, m); 5,15 (1H, d, *J* = 11,5 Hz); 4,84 (1H, d, *J* = 15,0 Hz); 4,49 (1H, d, *J* = 15,0 Hz); 3,56 (1H, dd, *J* = 12,0; 15,5 Hz); 3,37 (1H, dd, *J* = 5,5; 15,5 Hz); 2,77 (1H, m); 2,31 (1H, m); 2,15 (1H, m); 1,83 (1H, m); 1,71 (1H, m); 1,45 (1H, m); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c (ppm): 27,4 (CH₂); 28,7 (CH₂); 29,4 (CH₂); 48,2 (CH₂); 52,1 (CH); 54,5 (CH₂); 123,4 (2 x CH); 127,5 (CH); 128,3 (2 x CH); 128,6 (2 x CH); 132,2 (2 x C); 133,9 (2 x CH); 137,2 (C); 168,4 (C=O); 170,5 (2 x C=O).

Ví dụ 16: Tổng hợp (*S*)-3-amino-1-(xyclohexylmetyl)piperidin-2-on có công thức (**42a**)

Cho 500 mg hợp chất có công thức (**41a**) (1,47 mmol) và 4 ml axeton nitril vào trong bình phản ứng. Sau đó thêm 1,3 ml dung dịch hydrazin 35% (10 eq) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 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 CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được 280 mg sản phẩm có công thức (42a) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt 90%.

Chất dầu màu vàng nhạt, ESI-MS: m/z 211 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 3,25-3,34 (4H, m); 3,60 (1H, dd, J = 7,0; 13,0 Hz); 2,18 (1H, m); 1,91 (1H, m); 1,85 (1H, m); 1,71 (2H, m); 1,60 (4H, m); 1,12-1,24 (4H, m); 0,94 (2H, m); ¹³C-NMR (125MHz; CDCl₃) δ_C (ppm): 21,4 (CH₂); 25,9 (CH₂); 25,9 (CH₂); 26,4 (CH₂); 29,8 (CH₂); 30,8 (CH₂); 30,9 (CH₂); 35,9 (CH); 48,8 (CH₂); 51,9 (CH); 53,5 (CH₂); 172,8 (C=O).

Ví dụ 17: Tổng hợp (S)-3-amino-1-xinamylpiperidin-2-on có công thức (42b)

Cho 500 mg hợp chất có công thức (41b) (1,39 mmol) và 4 ml axeton nitril vào trong bình phản ứng. Sau đó thêm 1,24 ml dung dịch hydrazin 35% (10 eq) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 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 CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được 230 mg sản phẩm có công thức (42b) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt 72%.

Chất dầu màu vàng nhạt, ESI-MS: m/z 231 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 7,37 (2H, d, J = 7,5 Hz); 7,31 (2H, d, J = 7,5 Hz); 7,24 (1H, m); 6,52 (1H, d, J = 15,5 Hz); 6,15 (1H, dt, J = 6,5; 15,5 Hz); 4,21 (1H, ddd, J = 1,0; 6,5; 14,5 Hz); 4,07 (1H, dd, J = 1,0; 6,5; 14,5 Hz); 3,37 (1H, dd, J = 6,0; 11,0 Hz); 3,30 (2H, m); 2,20 (1H, m); 1,80-1,93 (2H, m); 1,63 (1H, m); ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): 21,3 (CH₂); 29,9 (CH₂); 47,5 (CH₂); 49,2 (CH₂); 52,1 (CH); 124,1 (CH); 126,4 (2 x CH); 127,8 (CH); 128,6 (2 x CH); 133,2 (CH); 136,5 (C); 172,5 (C=O).

Ví dụ 18: Tổng hợp (S)-3-amino-1-benzylpiperidin-2-on có công thức (42c)

Cho 500 mg hợp chất có công thức (41c) (1,497 mmol) và 4 ml axeton nitril vào trong bình phản ứng. Sau đó thêm 1,34 ml dung dịch hydrazin 35% (10 eq) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 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 CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được 214 mg sản phẩm có công thức (42c) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt 70%.

Chất dầu màu vàng nhạt, ESI-MS: m/z 205 [M+H]⁺; ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,23-7,33 (5H, m); 4,68 (1H, d, J = 14,5 Hz); 4,47 (1H, d, J = 14,5 Hz); 3,43 (1H, m); 3,22 (1H, m); 2,20 (1H, m); 1,87 (1H, m); 1,81 (1H, m); 1,62 (1H, m); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21,3 (CH₂); 29,7 (CH₂); 47,4 (CH₂); 50,4 (CH₂); 52,1 (CH); 127,5 (CH); 128,1 (2 x CH); 128,7 (2 x CH); 137,0 (C); 172,7 (C=O).

Ví dụ 19: Tổng hợp (S)-3-amino-1-(xyclohexylmetyl)azepan-2-on có công thức (42'a)

Cho 500 mg hợp chất có công thức (41'a) (1,4 mmol) và 4 ml axeton nitril vào trong bình phản ứng. Sau đó thêm 1,25 ml dung dịch hydrazin 35% (10 eq) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 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 CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được 291 mg sản phẩm có công thức (42'a) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt 92%.

Chất dầu màu vàng nhạt, ESI-MS: m/z 225 $[M+H]^+$; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm): 3,66 (1H, d, J = 11,0 Hz); 3,45 (1H, dd, J = 11,0; 15,0 Hz); 3,38 (1H, dd, J = 5,5; 13,5 Hz); 3,17 (1H, dd, J = 5,5; 15,0 Hz); 3,09 (1H, dd, J = 8,0; 13,5 Hz); 1,95 (1H, m); 1,86 (1H, m); 1,78 (1H, m); 1,72 (2H, m); 1,65 (4H, m); 1,53 (2H, m); 1,35 (1H, m); 1,16 (3H, m); 0,97 (2H, m); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C ppm: 25,9 (2 x CH_2); 26,4 (CH_2); 27,7 (CH_2); 28,1 (CH_2); 30,9 (CH_2); 31,0 (CH_2); 33,7 (CH_2); 36,8 (CH); 49,1 (CH_2); 53,9 (CH); 55,3 (CH_2); 176,2 (C=O).

Ví dụ 20: Tổng hợp (S)-3-amino-1-xinamylazepan-2-on có công thức (42'b)

Cho 500 mg hợp chất có công thức (41'b) (1,33 mmol) và 4 ml axeton nitril vào trong bình phản ứng. Sau đó thêm 1,2 ml dung dịch hydrazin 35% (10 eq) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 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 CH_2Cl_2 /MeOH gradient thu được 267 mg sản phẩm có công thức (42'b) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt 82%.

Chất dầu màu vàng nhạt, ESI-MS: m/z 245 $[M+H]^+$; 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm): 7,36 (2H, d, J = 7,0 Hz); 7,30 (2H, t, J = 7,5 Hz); 7,24 (1H, m); 6,50 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,13 (1H, dt, J = 6,5; 16,0 Hz); 4,31 (1H, ddd, J = 1,0; 6,5; 15,0 Hz); 4,10 (1H, ddd, J = 1,0; 6,5; 15,0 Hz); 3,67 (1H, d, J = 10,5 Hz); 3,42 (1H, d, J = 11,5; 15,0 Hz); 3,26 (1H, dd, J = 5,0; 15,0 Hz); 1,95 (1H, m); 1,85 (1H, m); 1,77 (1H, m); 1,67 (1H, m); 1,53 (1H, m); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm): 27,7 (CH_2); 28,1 (CH_2); 33,9 (CH_2); 47,5 (CH_2); 50,5 (CH_2); 54,0 (CH); 124,8 (CH); 126,4 (2 x CH); 127,7 (CH); 128,4 (2 x CH); 132,9 (CH); 136,6 (C); 176,4 (C=O).

Ví dụ 21: Tổng hợp (S)-3-amino-1-benzylazepan-2-on có công thức (42'c)

Cho 500 mg hợp chất có công thức (41'c) (1,44 mmol) và 4 ml axeton nitril vào trong bình phản ứng. Sau đó thêm 1,29 ml dung dịch hydrazin 35% (10 eq) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và chiết với etyl axetat (4 lần x 20 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 CH_2Cl_2 /MeOH gradient thu được 254 mg sản phẩm có công thức (42'c) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng đạt 81%.

Chất dầu màu vàng nhạt, ESI-MS: m/z 219 $[M+H]^+$; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H (ppm): 7,25-7,33 (5H, m); 4,76 (1H, d, J = 14,5 Hz); 4,48 (1H, d, J = 14,5 Hz); 3,70 (1H, d, J = 11,0 Hz); 3,39 (1H, d, J = 11,0; 15,0 Hz); 3,20 (1H, d, J = 5,5; 15,0 Hz); 1,85 (2H, m); 1,65 (2H, m); 1,55 (1H, m); 1,20 (1H, m); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_C (ppm): 27,3 (CH_2); 28,1 (CH_2); 33,9 (CH_2); 47,7 (CH_2); 51,8 (CH_2); 54,0 (CH); 127,5 (CH); 128,2 (2 x CH); 128,6 (2 x CH); 137,6 (C); 176,7 (C=O).

Ví dụ 22: Tổng hợp (R)-N-((S)-1-(xyclohexylmetyl)-2-oxopiperidin-3-yl)-2-((4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-dimetylbut-1-en-1-yl)-5-hydroxy-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-metoxaxetamit có công thức (43a)

Cho lần lượt 50 mg hợp chất có công thức (11) (0,176 mmol), 185 mg hợp chất có công thức (42a) (0,88 mmol, 5eq), 44 mg tác nhân natri-2 etylhexanoat (0,264 mmol, 1,5 eq) và 0,5 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 100W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9,5/0,5, v/v) thu được 76 mg sản phẩm có công thức (**43a**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất của phản ứng đạt 87%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: m/z 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,21 (1H, d, $J=6,0$ Hz); 5,77 (1H, d, $J=16,0$ Hz); 5,53 (1H, dd, $J=7,0; 16,0$ Hz); 4,31 (1H, m); 4,25 (1H, d, $J=6,5$ Hz); 4,08 (1H, d, $J=6,5$ Hz); 3,86 (1H, d, $J=6,5$ Hz); 3,34 (2H, m); 3,26 (1H, m); 3,35 (2H, m); 3,25 (1H, m); 3,05 (1H, dd, $J=7,0; 13,5$ Hz); 2,56 (1H, m); 1,90 (2H, m); 1,72 (2H, m); 1,63 (3H, m); 1,46 (3H, s); 1,45 (3H, s); 1,17 (2H, m); 1,02 (9H, s); 0,96 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 19,1 (CH_3); 20,1 (CH_2); 25,8 (2 x CH_2); 26,4 (CH_2); 26,6 (CH_2); 29,4 (3 x CH_3); 29,6 (CH_3); 30,8 (2 x CH_2); 33,1 (C); 36,1 (CH); 47,4 (CH_2); 50,4 (CH); 53,7 (CH_2); 59,3 (OCH_3); 66,0 (CH); 73,2 (CH); 74,6 (CH); 81,3 (CH); 99,7 (C); 121,6 (CH); 145,2 (CH); 169,4 (C=O); 170,2 (C=O).
Ví dụ 23: Tổng hợp (*R*)-*N*-((*S*)-1-xinamyl-2-oxopiperidin-3-yl)-2-((4*R*,5*S*,6*R*)-6-((*E*)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-metoxaxetamit có công thức (**43b**)

Cho lần lượt 50 mg hợp chất có công thức (**11**) (0,176 mmol), 202 mg hợp chất có công thức (**42b**) (0,88 mmol, 5eq), 44 mg tác nhân natri-2 etylhexanoat (0,264 mmol, 1,5 eq) và 0,5 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 100W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9,5/0,5, v/v) thu được 52 mg sản phẩm có công thức (**43b**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất của phản ứng đạt 57%.
Chất rắn màu trắng, ESI-MS: m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,36 (2H, d, $J=7,0$ Hz); 7,31 (2H, d, $J=7,5$ Hz); 7,20 (1H, m); 6,52 (1H, d, $J=16,0$ Hz); 6,14 (1H, dd, $J=6,5; 16,0$ Hz); 5,76 (1H, d, $J=16,0$ Hz); 5,54 (1H, dd, $J=7,0; 16,0$ Hz); 4,38 (1H, m); 4,27 (1H, d, $J=7,0$ Hz); 4,19 (1H, dd, $J=7,0; 15,0$ Hz); 4,11 (2H, m); 3,88 (1H, d, $J=6,5$ Hz); 3,56 (1H, m); 3,49 (3H, s); 3,34 (2H, m); 2,54 (1H, m); 1,93 (2H, m); 1,48 (3H, s); 1,47 (3H, s); 1,45 (1H, m); 1,03 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 19,1 (CH_3); 20,9 (CH_2); 27,1 (CH_2); 29,4 (3 x CH_3); 29,7 (CH_3); 33,1 (C); 46,5 (CH_2); 49,3 (CH_2); 52,7 (CH); 59,3 (OCH_3); 66,1 (CH); 73,2 (CH); 74,6 (CH); 81,5 (CH); 99,7 (C); 121,7 (CH); 123,7 (CH); 126,4 (2 x CH); 127,9 (CH); 128,6 (2 x CH); 133,5 (CH); 136,3 (C); 145,3 (CH); 169,0 (C=O); 170,3 (C=O).

Ví dụ 24: Tổng hợp (*R*)-*N*-((*S*)-1-benzyl-2-oxopiperidin-3-yl)-2-((4*R*,5*S*,6*R*)-6-((*E*)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-metoxaxetamit có công thức (**43c**)

Cho lần lượt 50 mg hợp chất có công thức (**11**) (0,176 mmol), 180 mg hợp chất có công thức (**42c**) (0,88 mmol, 5eq), 44 mg tác nhân natri-2 etylhexanoat (0,264 mmol, 1,5 eq) và 0,5 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 100W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9,5/0,5, v/v) thu được 67 mg sản phẩm có công thức (**43c**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất của phản ứng đạt 78%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,23-7,34 (5H, m); 5,78 (1H, d, $J=15,5$ Hz); 5,54 (1H, dd, $J=7,0; 15,5$ Hz); 4,64 (1H,

d, $J = 14,5$ Hz); 4,55 (1H, d, $J = 14,5$ Hz); 4,40 (1H, m); 4,27 (1H, d, $J = 7,0$ Hz); 4,12 (1H, d, $J = 6,5$ Hz); 3,84 (1H, d, $J = 6,5$ Hz); 3,57 (1H, brs); 3,24 (2H, m); 2,53 (1H, m); 1,89 (2H, m); 1,58 (1H, m); 1,47 (3H, s); 1,49 (3H, s); 1,03 (9H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 19,1 (CH_3); 20,9 (CH_2); 27,1 (CH_2); 29,4 (3 x CH_3); 29,7 (CH_3); 33,1 (C); 46,4 (CH_2); 50,6 (CH_2); 50,7 (CH); 59,3 (OCH_3); 66,1 (CH); 73,2 (CH); 74,6 (CH); 81,4 (CH); 99,7 (C); 121,7 (CH); 127,6 (CH); 128,1 (2 x CH); 128,7 (2 x CH); 126,7 (CH); 145,3 (CH); 169,3 ($\text{C}=\text{O}$); 170,3 ($\text{C}=\text{O}$).

Ví dụ 25: Tổng hợp (*R*)-*N*-((*S*)-1-(xyclohexylmetyl)-2-oxoazepan-3-yl)-2-((4*R*,5*S*,6*R*)-6-((*E*)-3,3-dimetylbut-1-en-1-yl)-5-hydroxy-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-metoxiyaxetamit có công thức (**43'a**)

Cho lần lượt 50 mg hợp chất có công thức (**11**) (0,176 mmol), 197 mg hợp chất có công thức (**42'a**) (0,88 mmol, 5eq), 44 mg tác nhân natri-2 etylhexanoat (0,264 mmol, 1,5 eq) và 0,5 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 100W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9,5/0,5, v/v) thu được 76 mg sản phẩm có công thức (**43'a**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất của phản ứng đạt 85%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,67 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 5,75 (1H, d, $J = 15,5$ Hz); 5,52 (1H, dd, $J = 7,0$; 15,5 Hz); 4,64 (1H, m); 4,25 (1H, d, $J = 7,0$ Hz); 4,06 (1H, dd, $J = 1,0$; 7,0 Hz); 3,86 (1H, t, $J = 7,0$ Hz); 3,53 (2H, m); 3,46 (3H, s); 3,41 (1H, dd, $J = 6,5$; 13,5 Hz); 3,20 (1H, brdd, $J = 5,0$; 15,5 Hz); 3,07 (1H, dd, $J = 8,0$; 13,5 Hz); 2,86 (1H, brd, $J = 8,0\text{Hz}$); 2,05 (1H, m); 1,93 (1H, m); 1,85 (2H, m); 1,62- 1,73 (5H, m); 1,56 (1H, m); 1,47 (1H, m); 1,46 (3H, s); 1,43 (3H, s); 1,38 (1H, m); 1,18 (2H, m); 1,02 (9H, s); 0,95 (2H, m); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 19,1 (CH_3); 25,8 (CH_2); 25,9 (CH_2); 26,4 (CH_2); 27,5 (CH_2); 27,7 (CH_2); 29,4 (3 x CH_3); 29,7 (CH_3); 30,8 (CH_2); 30,9 (CH_2); 31,6 (CH_2); 33,1 (C); 36,7 (CH); 49,3 (CH_2); 52,1 (CH); 55,0 (CH_2); 59,3 (OCH_3); 65,9 (CH); 73,1 (CH); 74,5 (CH); 80,8 (CH); 99,6 (C); 121,7 (CH); 145,2 (CH); 169,1 ($\text{C}=\text{O}$); 172,6 ($\text{C}=\text{O}$).

Ví dụ 26: Tổng hợp (*R*)-*N*-((*S*)-1-xinamyl-2-oxoazepan-3-yl)-2-((4*R*,5*S*,6*R*)-6-((*E*)-3,3-dimetylbut-1-en-1-yl)-5-hydroxy-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-metoxiyaxetamit có công thức (**43'b**)

Cho lần lượt 50 mg hợp chất có công thức (**11**) (0,176 mmol), 215 mg hợp chất có công thức (**42'b**) (0,88 mmol, 5eq), 44 mg tác nhân natri-2 etylhexanoat (0,264 mmol, 1,5 eq) và 0,5 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 100W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9,5/0,5, v/v) thu được 82 mg sản phẩm có công thức (**43'b**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất của phản ứng đạt 89%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,69 (1H, d, $J = 6,5$ Hz); 7,36 (2H, d, $J = 7,0$ Hz); 7,31 (2H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,24 (1H, m); 6,53 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 6,12 (1H, ddd, $J = 6,5$; 13,5; 16,0 Hz); 5,77 (1H, d, $J = 16,0$ Hz); 5,53 (1H, dd, $J = 7,0$; 16,0 Hz); 4,69 (1H, m); 4,32 (1H, dd, $J = 6,0$; 14,5 Hz); 4,27 (1H, d, $J = 6,5$

Hz); 4,11 (1H, d, $J = 6,5\text{ Hz}$); 4,08 (1H, d, $J = 6,5\text{ Hz}$); 3,87 (1H, d, $J = 6,5\text{ Hz}$); 3,53 (1H, m); 3,51 (1H, m); 3,49 (3H, s); 3,30 (1H, dd, $J = 5,0; 15,0\text{ Hz}$); 2,86 (1H, brs); 2,10 (1H, m); 1,96 (1H, m); 1,84 (2H, m); 1,47 (3H, s); 1,45 (3H, s); 1,38 (1H, m); 1,03 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 19,1 (CH_3); 27,5 (CH_2); 27,7 (CH_2); 29,4 (3 x CH_3); 29,7 (CH_3); 31,5 (CH_2); 33,1 (C); 47,8 (CH_2); 50,3 (CH_2); 52,2 (CH); 59,3 (OCH_3); 65,9 (CH); 73,1 (CH); 74,5 (CH); 80,8 (CH); 99,6 (C); 121,6 (CH); 124,1 (CH); 126,4 (2 x CH); 127,9 (CH); 128,6 (2 x CH); 133,4 (CH); 136,4 (C); 145,3 (CH); 169,2 (C=O); 172,5 (C=O).

Ví dụ 27: Tổng hợp (*R*)-*N*-((*S*)-1-benzyl-2-oxoazepan-3-yl)-2-((*4R,5S,6R*)-6-((*E*)-3,3-dimethylbut-1-en-1-yl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-metoxaxetamit có công thức (**43'c**)

Cho lần lượt 50 mg hợp chất có công thức (**11**) (0,176 mmol), 192 mg hợp chất có công thức (**42'c**) (0,88 mmol, 5eq), 44 mg tác nhân natri-2 etylhexanoat (0,264 mmol, 1,5 eq) và 0,5 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 100W trong 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9,5/0,5, v/v) thu được 80 mg sản phẩm có công thức (**43'c**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất của phản ứng đạt 91%.

Chất rắn màu trắng, ESI-MS: m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 8,07 (1H, d, $J = 6,5\text{ Hz}$); 7,24-7,34 (5H, m); 5,86 (1H, d, $J = 15,5\text{ Hz}$); 5,33 (1H, dd, $J = 8,0; 15,5\text{ Hz}$); 4,74 (1H, d, $J = 14,5\text{ Hz}$); 4,68 (1H, m); 4,50 (1H, d, $J = 14,5\text{ Hz}$); 4,94 (1H, t, $J = 8,5\text{ Hz}$); 3,86 (1H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$); 3,73 (1H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$); 3,61 (1H, d, $J = 8,0\text{ Hz}$); 3,53 (3H, s); 3,46 (1H, dd, $J = 11,5; 15,5\text{ Hz}$); 3,25 (1H, dd, $J = 5,5; 15,5\text{ Hz}$); 2,08 (1H, m); 1,92 (1H, m); 1,83 (1H, m); 1,73 (1H, m); 1,45 (6H, s); 1,03 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 26,8 (CH_3); 27,1 (CH_2); 27,4 (CH_3); 27,7 (CH_2); 29,3 (3 x CH_3); 31,6 (CH_2); 33,2 (C); 48,1 (CH_2); 51,6 (CH_2); 52,0 (CH); 59,8 (OCH_3); 69,1 (CH); 78,2 (CH); 79,3 (CH); 81,3 (CH); 108,8 (C); 121,3 (CH); 127,7 (CH); 128,2 (2 x CH); 128,7 (2 x CH); 136,9 (C); 148,2 (CH); 171,4 (C=O); 172,6 (C=O).

Ví dụ 28: Tổng hợp (*2R,3R,5R,E*)-*N*-((*S*)-1-(xyclohexylmetyl)-2-oxopiperidin-3-yl)-3,4,5-trihydroxy-2-metoxy-8,8-dimetylnon-6-enamit có công thức (**1a**).

Cho 10 mg hợp chất có công thức (**43a**) (0,0202 mmol) và 0,15 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Sau đó nhỏ từ từ 151 μl axit trifloaxetic (2,02 mmol) và 30 μl nước cất vào bình phản ứng và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dừng phản ứng, quay cất chân không dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột Sephadex với dung môi MeOH thu được 3,2 mg sản phẩm có công thức (**1a**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 35%.

Chất rắn màu trắng, HR-ESI-MS: m/z 477,2954 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,50 (1H, d, $J = 6,5\text{ Hz}$); 5,83 (1H, d, $J = 16,0\text{ Hz}$); 5,42 (1H, dd, $J = 7,5; 16,0\text{ Hz}$); 4,33 (1H, q, $J = 12,5\text{ Hz}$); 4,24 (1H, t, $J = 6,5\text{ Hz}$); 3,85 (1H, d, $J = 7,0\text{ Hz}$); 3,80 (1H, d, $J = 6,5\text{ Hz}$); 3,62 (1H, d, $J = 3,5\text{ Hz}$); 3,41 (1H, dd, $J = 7,0; 13,5\text{ Hz}$); 3,35 (1H, d, $J = 5,5\text{ Hz}$); 3,29 (1H, t, $J = 12,5\text{ Hz}$); 3,02 (1H, dd, $J = 7,0; 13,5\text{ Hz}$); 2,48 (1H, m); 1,94 (2H, m); 1,55-1,75 (4H, m); 1,21 (2H, m); 1,03 (9H, s); 0,95 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 21,0 (CH_2); 25,8 (2 x CH_2); 26,3 (CH_2); 26,6 (CH_2); 29,4 (3 x CH_3); 30,8 (2 x CH_2); 33,0 (C); 36,0 (CH);

47,6 (CH₂); 50,2 (CH); 53,8 (CH₂); 59,7 (OCH₃); 72,5 (CH); 72,8 (CH); 74,4 (CH); 81,3 (CH); 123,3 (CH); 145,6 (CH); 169,1 (C=O); 173,1 (C=O).

Ví dụ 29: Tổng hợp (2*R*,3*R*,5*R*,*E*)-*N*-((*S*)-1-benzyl-2-oxopiperidin-3-yl)-3,4,5-trihydroxy-2-metoxo-8,8-dimetylnon-6-enamit có công thức (1*b*)

Cho 10 mg hợp chất có công thức (43*b*) (0,0195 mmol) và 0,15 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Sau đó nhỏ từ từ 146 μ l axit trifloaxetic (1,95 mmol) và 29 μ l nước cất vào bình phản ứng và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dừng phản ứng, quay cất chân không dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột Sephadex với dung môi MeOH thu được 2,8 mg sản phẩm có công thức (1*b*) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 30%.

Chất rắn màu trắng, $[\alpha]_D^{25} +44,5$ (*c*, 0,2, CHCl₃); HR-ESI-MS: *m/z* 497,2638 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 7,41 (1H, d, *J* = 7,0 Hz); 7,29 (2H, d, *J* = 7,0 Hz); 7,25 (2H, d, *J* = 7,0 Hz); 7,18 (1H, m); 6,46 (1H, d, *J* = 16,0 Hz); 6,06 (1H, d, *J* = 16,0 Hz); 5,77 (1H, d, *J* = 15,5 Hz); 5,36 (1H, dd, *J* = 7,0; 15,5 Hz); 4,32 (1H, m); 4,19 (1H, d, *J* = 5,5 Hz); 4,14 (1H, dd, *J* = 6,5; 14,5 Hz); 4,03 (1H, dd, *J* = 6,5; 14,5 Hz); 3,81 (1H, d, *J* = 6,5 Hz); 3,75 (1H, d, *J* = 6,5 Hz); 3,57 (1H, d, *J* = 5,5 Hz); 3,44 (3H, s); 3,29 (2H, m); 2,39 (1H, m); 1,90 (2H, m); 1,63 (1H, m); 0,96 (9H, s); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): 21,1 (CH₂); 27,1 (CH₂); 29,4 (3 x CH₃); 33,0 (C); 46,6 (CH₂); 49,5 (CH₂); 50,5 (CH); 59,6 (OCH₃); 72,6 (CH); 72,7 (CH); 74,4 (CH); 81,6 (CH); 123,3 (CH); 123,4 (CH); 126,5 (2 x CH); 127,9 (CH); 128,6 (2 x CH); 133,8 (CH); 136,3 (C); 145,6 (CH); 168,8 (C=O); 173,2 (C=O).

Ví dụ 30: Tổng hợp (2*R*,3*R*,5*R*,*E*)-*N*-((*S*)-1-xinamyl-2-oxopiperidin-3-yl)-3,4,5-trihydroxy-2-metoxo-8,8-dimetylnon-6-enamit có công thức (1*c*)

Cho 10 mg hợp chất có công thức (43*c*) (0,0205 mmol) và 0,15 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Sau đó nhỏ từ từ 153 μ l axit trifloaxetic (2,05 mmol) và 30 μ l nước cất vào bình phản ứng và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dừng phản ứng, quay cất chân không dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột Sephadex với dung môi MeOH thu được 4 mg sản phẩm có công thức (1*c*) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 37%.

Chất rắn màu trắng, $[\alpha]_D^{25} +9,0$ (*c*, 0,2, CHCl₃); HR-ESI-MS: *m/z* 471,2466 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 7,52 (1H, d, *J* = 7,0 Hz); 7,23-7,35 (5H, m); 5,84 (1H, d, *J* = 16,0 Hz); 5,43 (1H, dd, *J* = 7,0; 16,0 Hz); 4,67 (1H, d, *J* = 14,5 Hz); 4,50 (1H, d, *J* = 14,5 Hz); 4,41 (1H, m); 4,25 (1H, d, *J* = 6,5 Hz); 3,88 (1H, dd, *J* = 6,5; 7,0 Hz); 3,65 (1H, d, *J* = 5,5 Hz); 3,52 (3H, s); 3,26 (2H, m); 2,44 (1H, m); 1,90 (2H, m); 1,72 (1H, m); 1,03 (9H, s); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): 19,1 (CH₃); 21,0 (CH₂); 27,0 (CH₂); 29,5 (3 x CH₃); 33,0 (C); 46,5 (CH₂); 50,6 (CH₂); 50,7 (CH); 59,6 (OCH₃); 72,6 (CH); 72,7 (CH); 74,4 (CH); 81,6 (CH); 123,3 (CH); 127,7 (CH); 128,1 (2 x CH); 128,7 (2 x CH); 136,4 (C); 145,6 (CH); 169,1 (C=O); 173,1 (C=O).

Ví dụ 31: Tổng hợp (2*R*,3*R*,5*R*,*E*)-*N*-((*S*)-1-(xyclohexylmetyl)-2-oxoazepan-3-yl)-3,4,5-trihydroxy-2-metoxo-8,8-dimetylnon-6-enamit có công thức (2*a*)

Cho 10 mg hợp chất có công thức (43*a*) (0,0197 mmol) và 0,15 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Sau đó nhỏ từ từ 147 μ l axit trifloaxetic (1,97 mmol) và 29 μ l nước cất vào bình phản ứng và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dừng phản ứng, quay cất chân không dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột Sephadex

với dung môi MeOH thu được 5 mg sản phẩm có công thức (**2a**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 54%.

Chất rắn màu trắng, $[\alpha]_D^{25} +7,0$ (*c*, 0,4, CHCl₃); HR-ESI-MS: m/z 491,3106 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 8,20 (1H, d, *J* = 6,0 Hz); 5,84 (1H, d, *J* = 16,0 Hz); 5,43 (1H, dd, *J* = 7,0; 16,0 Hz); 4,61 (1H, m); 4,25 (1H, t, *J* = 7,0 Hz); 3,84 (1H, dt, *J* = 1,0; 7,5 Hz); 3,80 (1H, t, *J* = 7,5 Hz); 3,61 (1H, dd, *J* = 1,0; 5,0 Hz); 3,57 (1H, m); 3,56 (3H, s); 3,41 (1H, dd, *J* = 7,0; 13,5 Hz); 3,25 (1H, dd, *J* = 5,5; 15,5 Hz); 3,13 (1H, dd, *J* = 7,5; 13,5 Hz); 2,07 (1H, m); 2,03 (1H, m); 1,85 (2H, m); 1,52-1,75 (7H, m); 1,43 (1H, m); 1,21 (3H, m); 1,04 (9H, s); 0,98 (2H, m); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): 25,8 (CH₂); 25,9 (CH₂); 26,3 (CH₂); 27,5 (CH₂); 27,8 (CH₂); 29,4 (3 x CH₃); 30,8 (CH₂); 30,9 (CH₂); 31,4 (CH₂); 33,0 (C); 36,7 (CH); 49,4 (CH₂); 52,1 (CH); 55,3 (CH₂); 60,0 (CH₃); 72,4 (CH); 72,9 (CH); 74,5 (CH); 80,7 (CH); 123,2 (CH); 145,6 (CH); 171,9 (C=O); 172,3 (C=O).

Ví dụ 32: Tổng hợp (2*R*,3*R*,5*R*,*E*)-*N*-((*S*)-1-xinamyl-2-oxoazepan-3-yl)-3,4,5-trihydroxy-2-metoxo-8,8-dimetylnon-6-enamit có công thức (**2b**)

Cho 10 mg hợp chất có công thức (**43'b**) (0,0189 mmol) và 0,15 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Sau đó nhỏ từ từ 141 μ l axit trifloaxetic (1,89 mmol) và 28 μ l nước cất vào bình phản ứng và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dừng phản ứng, quay cất chân không dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột Sephadex với dung môi MeOH thu được 3,2 mg sản phẩm có công thức (**2b**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 35%.

Chất rắn màu trắng, $[\alpha]_D^{25} +29,8$ (*c*, 0,45, CHCl₃); HR-ESI-MS: m/z 511,2779 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 8,16 (1H, d, *J* = 6,0 Hz); 7,37 (2H, d, *J* = 7,0 Hz); 7,31 (2H, t, *J* = 7,5 Hz); 7,27 (1H, m); 6,53 (1H, d, *J* = 15,5 Hz); 6,12 (1H, dt, *J* = 6,5; 15,5 Hz); 5,83 (1H, d, *J* = 15,5 Hz); 5,42 (1H, dd, *J* = 7,0; 15,5 Hz); 4,64 (1H, m); 4,29 (1H, dd, *J* = 6,0; 15,0 Hz); 4,23 (1H, t, *J* = 6,5 Hz); 4,12 (1H, dd, *J* = 7,0; 15,0 Hz); 3,82 (2H, m); 3,61 (1H, d, *J* = 5,0 Hz); 3,56 (3H, s); 3,50 (1H, m); 3,33 (1H, m); 2,08 (1H, m); 1,98 (1H, m); 1,84 (2H, m); 1,59 (1H, m); 1,40 (1H, m); 1,03 (9H, s); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): 27,5 (CH₂); 27,7 (CH₂); 29,4 (3 x CH₃); 31,4 (CH₂); 33,0 (C); 47,9 (CH₂); 50,5 (CH₂); 52,2 (CH); 60,0 (CH₃); 72,4 (CH); 72,9 (CH); 74,5 (CH); 80,8 (CH); 123,3 (CH); 123,9 (CH); 126,5 (2 x CH); 128,0 (CH); 128,7 (2 x CH); 133,7 (CH); 136,3 (C); 145,7 (CH); 172,0 (C=O); 172,1 (C=O).

Ví dụ 33: Tổng hợp (2*R*,3*R*,5*R*,*E*)-*N*-((*S*)-1-benzyl-2-oxoazepan-3-yl)-3,4,5-trihydroxy-2-metoxo-8,8-dimetylnon-6-enamit có công thức (**2c**)

Cho 10 mg hợp chất có công thức (**43'c**) (0,0199 mmol) và 0,15 ml dung môi THF vào bình phản ứng. Sau đó nhỏ từ từ 149 μ l axit trifloaxetic (1,99 mmol) và 29 μ l nước cất vào bình phản ứng và khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dừng phản ứng, quay cất chân không dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột Sephadex với dung môi MeOH thu được 5,4 mg sản phẩm có công thức (**2c**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 59%.

Chất rắn màu trắng, $[\alpha]_D^{25} +2,7$ (*c*, 1,0, CHCl₃); ESI-MS: m/z 462 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 8,19 (1H, d, *J* = 5,0 Hz); 7,24-7,34 (5H, m); 5,83 (1H, d, *J* = 15,5 Hz); 5,43 (1H, dd, *J* = 7,5; 15,5 Hz); 4,73 (1H, d, *J* = 14,5 Hz); 4,66 (1H, m); 4,52 (1H, d, *J* = 14,5 Hz); 4,24 (1H, t, *J* = 5,5 Hz); 3,83 (1H, d, *J* = 7,0 Hz); 3,80 (1H, d, *J* = 7,0 Hz); 3,62 (1H, d, *J* = 4,5 Hz); 3,56 (3H, s); 3,47 (1H, m); 3,26 (1H, m); 2,07 (1H, m); 1,95 (1H, m); 1,80 (1H, m);

1,72 (1H, m); 1,56 (1H, m); 1,03 (9H,s); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 27,1 (CH_2); 27,7 (CH_2); 29,4 (3 x CH_3); 31,4 (CH_2); 33,0 (C); 48,1 (CH_2); 51,7 (CH_2); 52,2 (CH); 60,0 (CH_3); 72,4 (CH); 72,9 (CH); 74,5 (CH); 80,7 (CH); 123,3 (CH); 123,3 (CH); 127,7 (CH); 128,3 (2 x CH); 128,7 (2 x CH); 136,8 (C); 145,7 (CH); 172,0 (C=O); 172,2 (C=O).

Ví dụ 34: Thử hoạt tính gây độc tế bào của 6 hợp chất có công thức (1a-1c) và (2a-2c)

Thử hoạt tính gây độc tế bào của 6 hợp chất có công thức (1a-1c) và (2a-2c) trên 04 dòng tế bào ung thư ở nồng độ 0,16 $\mu\text{g/ml}$, 0,8 $\mu\text{g/ml}$, 4 $\mu\text{g/ml}$, 20 $\mu\text{g/ml}$ và 100 $\mu\text{g/ml}$ 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 ấm CO_2 , 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. Ellipticine được sử dụng làm chất đối chứng dương.

Kết quả thử nghiệm cho thấy cả 6 hợp chất có công thức (1a-1c) và (2a-2c) đều thể hiện hoạt tính đối với 4 dòng tế bào ung thư là ung thư biểu mô KB, ung thư vú MCF-7, ung thư gan HepG2, ung thư phổi Lu-1 với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 0,19-15,0 $\mu\text{g/ml}$. Hợp chất có công thức (2a) thể hiện hoạt tính tốt nhất đối với 3 dòng tế bào ung thư KB, HepG2 và Lu-1 với giá trị IC_{50} lần lượt là 0,19; 0,48; 0,17 $\mu\text{g/ml}$ (bảng 1).

Bảng 1. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất (1a-1c) và (2a-2c) đối với 4 dòng tế bào ung thư

Tên hợp chất	Dòng tế bào ung thư (giá trị IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$))			
	KB	Hep G2	Lu-1	MCF-7
1a	3,75	5,40	5,78	9,14
1b	1,11	3,16	2,77	2,08
1c	1,31	5,10	3,40	8,0
2a	0,19	0,48	0,17	4,87
2b	0,97	0,76	11,56	2,43
2c	2,65	2,23	3,58	15,0
Ellipticine	0,31	0,38	0,41	0,60

Hiệu quả của giải pháp hữu ích

Phương pháp theo giải pháp hữu ích đã được các tác giả nghiên cứu cải tiến sử dụng etylen glycol với sự hỗ trợ của vi sóng cho phản ứng đóng vòng nội phân tử, sử dụng anhydrit phlalic với sự hỗ trợ của vi sóng cho phản ứng bảo vệ nhóm amin bậc 1 và sử dụng sự hỗ trợ của vi sóng trong phản ứng ngưng tụ giữa ketit và amino lactam, trong quá

trình tổng hợp các dẫn xuất của bengamit. 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.

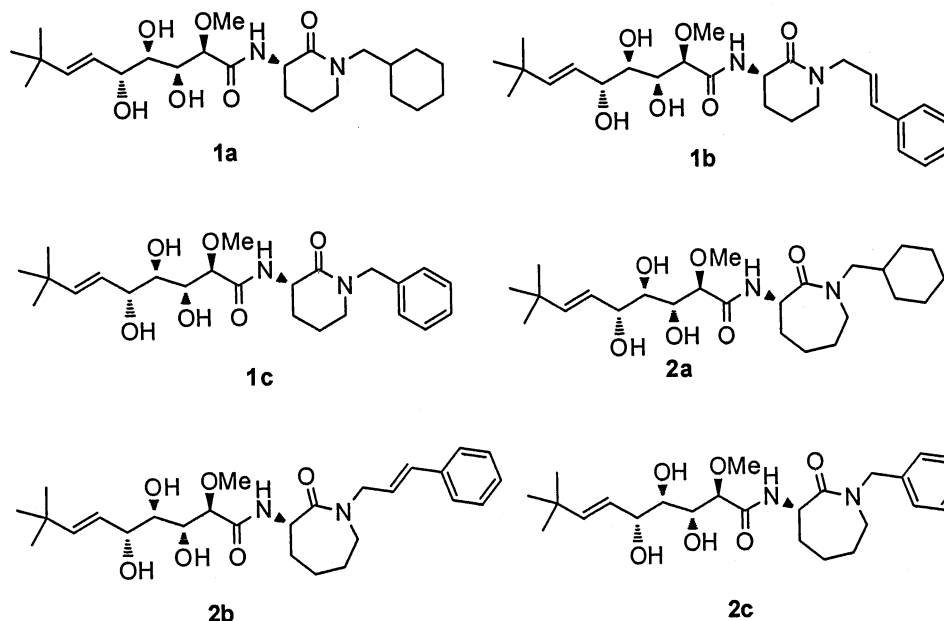
Kết luận

Từ hợp chất thương mại α -D-glucosheptonic γ -lacton có công thức (6), thông qua sự thay đổi tác nhân và sự hỗ trợ của vi sóng trong phản ứng đóng vòng amin và phản ứng bảo vệ nhóm amin bậc 1 cũng như phản ứng ngưng tụ giữa ketit và amino lactam, tác giả giải pháp hữu ích đã tổng hợp được các dẫn xuất của bengamit có công thức (1a-1c) và (2a-2c), 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 bengamit có công thức (1a-1c) và (2a-2b) được tổng hợp theo quy trình này là các hợp chất mới. Cả 6 hợp chất đều thể hiện hoạt tính đối với cả 4 dòng tế bào ung thư biểu mô KB, ung thư vú MCF-7, ung thư gan HepG2, ung thư phổi Lu-1 với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 0,19-15,0 μ g/ml. Hợp chất có công thức (2a) thể hiện hoạt tính tốt nhất đối với 3 dòng tế bào ung thư KB, HepG2 và Lu-1 với giá trị IC_{50} lần lượt là 0,19; 0,48; 0,17 μ g/ml.

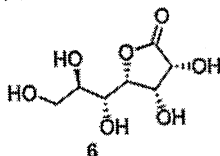
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của bengamit có công thức (1a-1c) và (2a-2c):

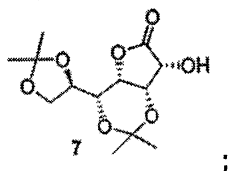


sử dụng etylen glycol với sự hỗ trợ của vi sóng cho phản ứng đóng vòng nội phân tử, sử dụng anhydrit phtalic với sự hỗ trợ của vi sóng cho phản ứng bảo vệ nhóm amin bậc 1 và sử dụng sự hỗ trợ của vi sóng trong phản ứng ngưng tụ giữa ketit và amino lactam nhằm rút ngắn thời gian thực hiện phản ứng, tăng hiệu suất phản ứng, nâng cao hiệu quả kinh tế, tiết kiệm năng lượng, phương pháp này bao gồm các bước:

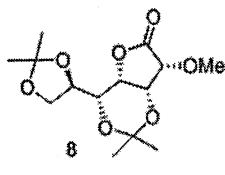
- i) cho hợp chất α -D-glucuheptonic γ -lacton có công thức (6):



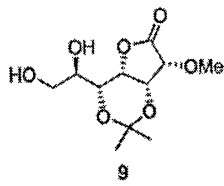
axeton và MgSO_4 theo tỉ lệ 0,48/2,5/1 (mol/L/mol) vào trong bình cầu phản ứng rồi khuấy và làm lạnh xuống 0°C , sau khi nhiệt độ đạt 0°C thì cho thêm axit sulfuric theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (6) là 0,354/1 (mol/mol) vào bình phản ứng, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng, rồi trung hòa phản ứng bằng dung dịch amoniac cho đến khi pH = 6 và cất loại dung môi dưới áp suất giảm, thêm nước, chiết 3 lần bằng CH_2Cl_2 với tỉ lệ giữa CH_2Cl_2 và hợp chất có công thức (6) là 4,2/1 (L/mol), dịch CH_2Cl_2 được làm khan bằng natri sulfat, cất loại dung môi dưới áp suất giảm và kết tinh với hỗn hợp *n*-hexan/etyl axetat (1/4, v/v) theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (6) là 4,2/1 (L/mol) thu được sản phẩm 3,5:6,7-bis-*O*-(1-metyletylyden)- α -D-glucuheptonic γ -lacton có công thức (7) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng với hiệu suất 67,8%:



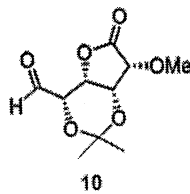
- ii) cho hợp chất có công thức (7) và diclometan theo tỉ lệ 1/142,8 (mol/L) vào trong bình cầu phản ứng, hỗn hợp phản ứng được sục bóng khí N₂, rồi cho thêm lần lượt tác nhân MeI, Ag₂O và nước cất theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (7) là 5/2/11,4/1 (mol/mol/ml/mol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện tránh ánh sáng, sau khi kết thúc phản ứng, lọc hỗn hợp phản ứng qua Celit và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô, sản phẩm thô được kết tinh với hệ dung môi *n*-hexan/etyl axetat (3/7, v/v) theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (7) là 5/1 (L/mol) thu được hợp chất 2-*O*-metyl-3,5:6,7-bis-*O*-(1-metyletylyden)- α -D-glucuheptonic γ -lacton có công thức (8) với hiệu suất là 84,6 %:



- iii) cho hỗn hợp HOAc/H₂O (1/1, v/v) và hợp chất có công thức (8) theo tỉ lệ 3,63/1(L/mol) vào trong bình cầu phản ứng, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ rồi cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô, sản phẩm thô được kết tinh với hệ dung môi axeton/MeOH (1/5, v/v) theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (8) là 15/1 (L/mol) thu được hợp chất 2-*O*-metyl-3,5-*O*-(1-metyletylyden)- α -D-glucuheptonic γ -lacton có công thức (9) với hiệu suất là 84,7 %:

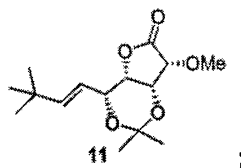


- iv) cho hỗn hợp dung môi CH₃CN/H₂O (5/1, v/v) và hợp chất có công thức (9) theo tỉ lệ 5,3/1 (L/mol) vào bình cầu phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, rồi cho thêm tác nhân NaIO₄ theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (9) là 1,2/1 (mol/mol) vào bình phản ứng, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0-5°C trong 2 giờ, rồi lọc qua Celit và 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 5-*O*-metyl-2,4-*O*-(1-metyletylyden-L-glucoronic axit γ -lacton có công thức (10) với hiệu suất là 80 %:

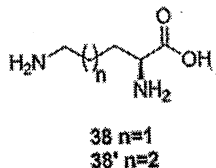


- v) cho lần lượt CrCl₂, THF và DMF theo tỉ lệ 12,16/23,3/1 (mol/L/L) vào bình cầu phản ứng, rồi sục khí N₂ và khuấy trong 1 giờ, sau đó thêm từ từ hỗn hợp 1,1-diiodo-2,2 dimetylpropan, DMF, THF và hợp chất có công thức (10) theo tỉ lệ 2/0,69/13,8/1 (mol/L/L/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng, sau 90 phút, thêm nước, rồi chiết phân bố 4 lần với etyl axetat theo tỉ lệ mỗi lần giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (10) là 46/1 (L/mol), dịch etyl axetat được

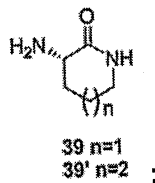
làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô, cặn thô được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi diclometan/etyl axetat (6/4, v/v) thu được sản phẩm 8-metyl-2-O-metyl-3,5-O-(1-metyletylyliden)-6,7,8,9-tetradecoxy-D-gulo-6-nonenonic axit (6*E*)- γ -lacton (**11**) dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất đạt 73%:



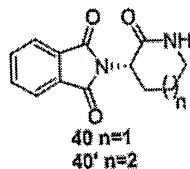
vi) cho từng dẫn xuất của axit amin có công thức (**38-38'**):



và etylen glycol theo tỉ lệ 1/0,066 (mol/L) vào trong bình phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 284W trong 60 phút, sau khi phản ứng kết thúc, 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 MeOH/CH₃COCH₃ (1/9, v/v) thu được các dẫn xuất có công thức (**39-39'**) với hiệu suất của phản ứng đạt từ 78,3-79%:

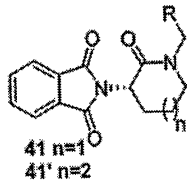


vii) cho từng dẫn xuất có công thức (**39-39'**) và axit axetic theo tỉ lệ 1/2 (mol/mol) vào trong bình phản ứng, sau đó thêm tác nhân anhydric phtalic và hạt rây phân tử 4Å theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (**39-39'**) là 2/227/1 (mol/g/mol) vào bình phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 284W trong vòng 60 phút, sau khi phản ứng kết thúc, 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 (8/2, v/v) thu được các dẫn xuất có công thức (**40-40'**) với hiệu suất của phản ứng đạt từ 38-57%:

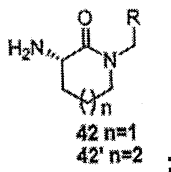


viii) cho từng dẫn xuất có công thức (**40-40'**) và DMSO theo tỉ lệ 1/0,01 (g/L) vào trong bình phản ứng, sau đó hút chân không, rồi sục khí nitơ và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, sau 5 phút, thêm K₂CO₃ và KOH theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (**40-40'**) là 2/2/1 (mol/mol/mol) rồi khuấy trong 10 phút và tiếp tục cho thêm các tác nhân R-Br theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (**40-40'**) là 3/1 (mol/mol) vào bình phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đun khuấy ở 60°C, sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và trung hòa bằng axit HCl 1N

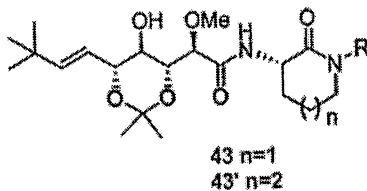
đến pH 7, rồi thêm nước, chiết 4 lần bằng etyl axetat với tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức **(40-40')** là 0,025/1 (L/g), dịch etyl axetat được làm khan bằng natri sulfat và cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn thô, cặn thô được tinh chế trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/EtOAc gradient thu được các dẫn xuất có công thức **(41-41')** dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng với hiệu suất đạt từ 42-55%:



- ix) cho từng dẫn xuất có công thức (**41-41'**) và axeton nitril tỉ lệ 125/1 (g/L) vào trong bình phản ứng, sau đó thêm dung dịch hydrazin 35% theo tỉ lệ với hợp chất có công thức (**41-41'**) là 10/1 (mol/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng, sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và chiết 4 lần bằng etyl axetat với tỉ lệ mỗi lần chiết giữa etyl axetat với hợp chất có công thức (**41-41'**) là 0,04/1 (L/g), 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 CH₂Cl₂/MeOH gradient thu được các dẫn xuất có công thức (**42-42'**) dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt với hiệu suất đạt từ 70-92%:



- x) cho lần lượt hợp chất có công thức (11), các dẫn xuất có công thức (42-42'), natri-2 etylhexanoat và dung môi THF theo tỉ lệ 1/5/1,5/2,84 (mol/mol/mol/L) vào bình phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ trong lò vi sóng gia dụng ở công suất 100W trong 60 phút, sau khi phản ứng kết thúc, 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9,5/0,5, v/v) thu được các dẫn xuất có công thức (43-43') với hiệu suất của phản ứng đạt từ 57-91%:



- xi) cho các dẫn xuất có công thức **(43-43')** và dung môi THF theo tỉ lệ giữa THF và hợp chất có công thức **(43-43')** là 0,015/1 (g/L) vào bình phản ứng, sau đó nhỏ từ từ axit trifloaxetic và nước cất theo tỉ lệ với hợp chất có công thức **(43-43')** là 100/1,485/1 (mol/L/mol) vào bình phản ứng và khuấy ở 0°C cho đến khi phản ứng kết thúc, dừng phản ứng, quay cất chân không dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô, sản phẩm thô được tinh chế trên cột Sephadex với dung môi MeOH thu được các dẫn xuất của bengamit có công thức **(1a-1c)** và **(2a-2c)** dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất đạt từ 30-59%.

Hình 1. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất của bengamit có công thức (1a-1c) và (2a-2c)

