

**BỘ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ
QUỸ PHÁT TRIỂN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ QUỐC GIA**



THÔNG TIN

KẾT QUẢ THỰC HIỆN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU CƠ BẢN TRONG KHOA HỌC TỰ NHIÊN

**Tên đề tài: Tổng hợp và khảo sát hoạt tính sinh học của dẫn xuất
Quinoline**

Mã số đề tài: 104.01-2012.51

Cần Thơ, tháng 01 năm 2016

PHẦN I. THÔNG TIN CHUNG

1. Tên đề tài: Tổng hợp và khảo sát hoạt tính sinh học của dẫn xuất Quinoline
2. Mã số: 104.01-2012.51
3. Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS. Bùi Thị Bửu Huệ
4. Tổ chức chủ trì: Trường Đại học Cần Thơ

PHẦN II. NỘI DUNG VÀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Mục tiêu

Mục tiêu của đề tài là tổng hợp các hoạt chất quinoline mới có khả năng kháng khuẩn và kháng sốt rét.

Các mục tiêu cụ thể như sau:

2. Xây dựng phương pháp mới tổng hợp cấu trúc chứa khung quinoline cơ bản.
3. Tổng hợp một chuỗi dẫn xuất quinoline mới có tiềm năng kháng khuẩn và kháng sốt rét.
4. Đánh giá hoạt tính kháng khuẩn và kháng sốt rét của các chất tổng hợp được nhằm tìm ra những cấu trúc mới ứng dụng trong điều chế dược phẩm điều trị bệnh sốt rét cũng như kháng khuẩn, kháng nấm.

2. Nội dung và phạm vi nghiên cứu

Để đạt được mục tiêu nghiên cứu, 05 nội dung nghiên cứu sau đây sẽ được triển khai:

1. **Nội dung 1:** Xây dựng phương pháp mới tổng hợp khung sườn quinoline, quinolizinone cơ bản.
2. **Nội dung 2:** Dẫn xuất các khung quinoline, quinolizinone tạo thành các dẫn xuất loại quinolinecarboxamide và quinolizinonecarboxamide.
3. **Nội dung 3:** Nghiên cứu phương pháp tổng hợp dẫn xuất có cấu trúc kết hợp quinoline-chalcone.
4. **Nội dung 4:** Nghiên cứu phương pháp tổng hợp dẫn xuất benzimidazole.
5. **Nội dung 5:** Đánh giá khả năng kháng khuẩn và độc tính đối với tế bào ung thư của các chất mới tổng hợp được.

3. Cách tiếp cận và phương pháp nghiên cứu

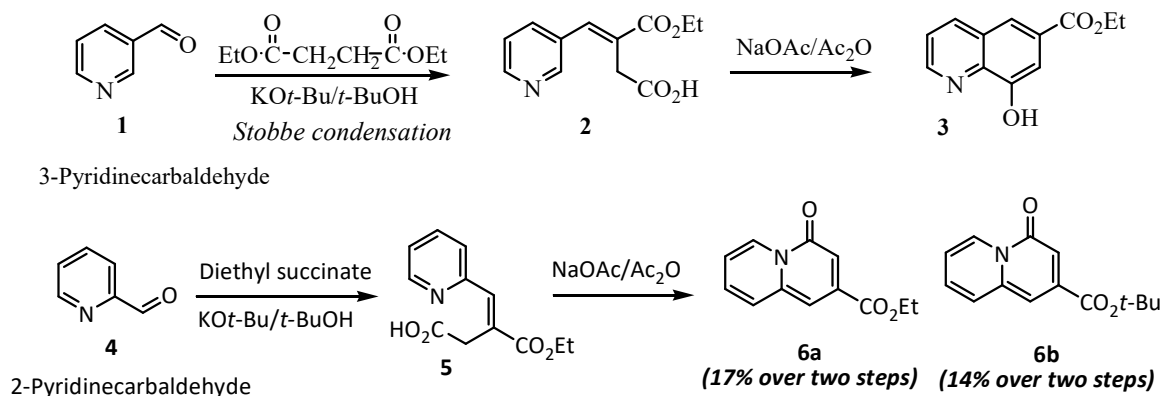
Phản ứng giữa một aldehyde hoặc ketone với diethyl succinate có mặt một base mạnh như potassium *tert*-butylate hay sodium hydride tạo ra monoester của α -alkylidene (hoặc arylidene) succinic acid được biết là phản ứng ngưng tụ Stobbe. Thực hiện phản ứng ngưng tụ Stobbe đối với chất nền là các aldehyde thơm tiếp theo là phản ứng đóng

vòng dưới tác động của hỗn hợp $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COONa}$ được biết là phương pháp hiệu quả tổng hợp dẫn xuất naphthalene. Quy trình tổng hợp này có thể áp dụng cho các tác chất có sẵn trên thị trường, điều kiện tổng hợp đơn giản và thường cho hiệu suất khá cao. Tuy nhiên, qua tìm hiểu từ các tài liệu tham khảo có được, chưa thấy có công bố ứng dụng con đường này đối với các aldehyde dị vòng thơm như pyridinecarbaldehyde. Chính vì vậy, phản ứng Stobbe được lựa chọn là phản ứng chìa khóa để xây dựng cấu trúc core quinoline trong nghiên cứu này.

4. Kết quả nghiên cứu

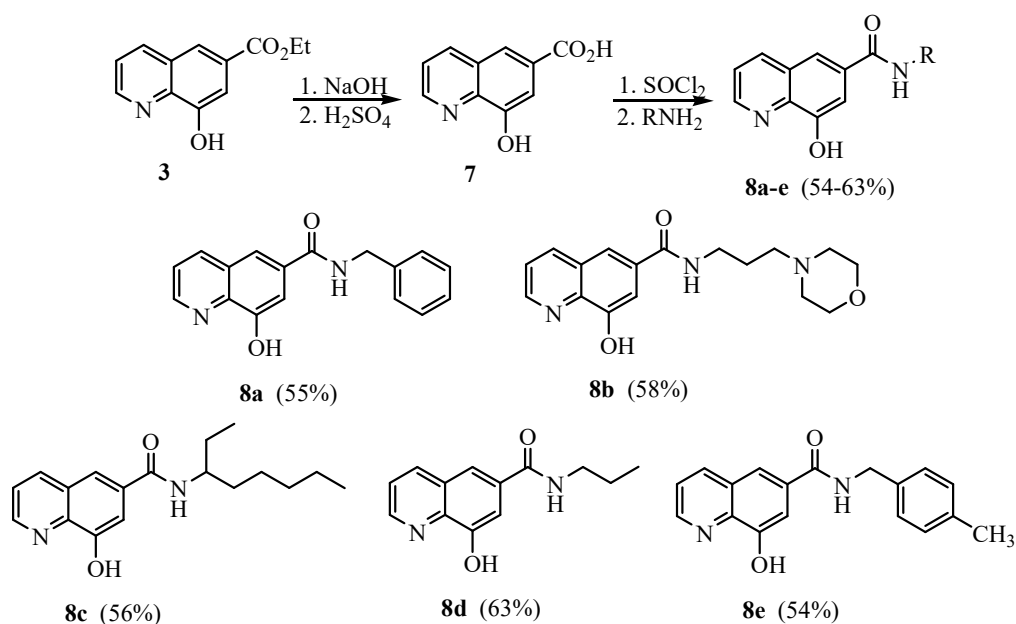
a. Nội dung 1: Xây dựng phương pháp mới tổng hợp khung sườn quinoline cơ bản:

Từ tác chất ban đầu là 3-pyridinecarbaldehyde và 2-pyridinecarbaldehyde qua hai bước tổng hợp gồm: 1) Ngưng tụ Stobbe; 2) Ghép vòng, đề tài đã tổng hợp được 2 cấu trúc khung cơ bản là 8-hydroxyquinoline (**3**) và 4-oxo-4*H*-quinolizine (**6a-6b**).

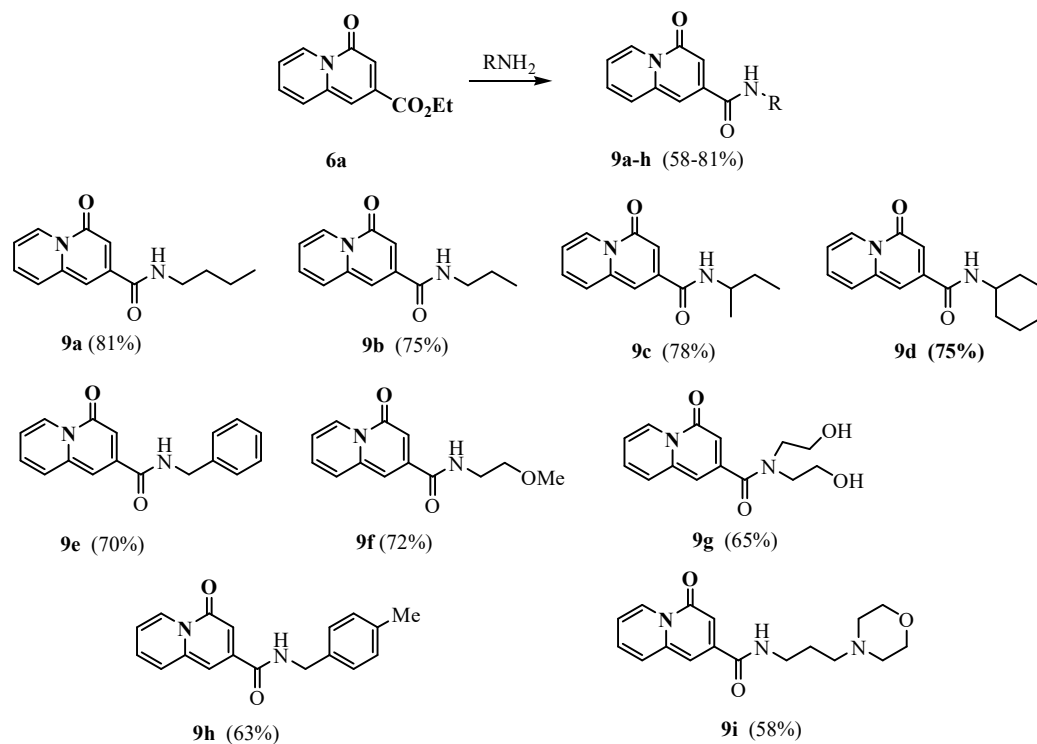


b. Nội dung 2: Dẫn xuất hóa hợp chất **3** và **6a** tạo thành các dẫn xuất loại hydroxyquinolinecarboxamide và hydroxyquinolylamine:

Từ hợp chất (**3**) đã tổng hợp thành công 5 dẫn xuất 8-hydroxyquinolinecarboxamide **8a-e** theo Sơ đồ sau:

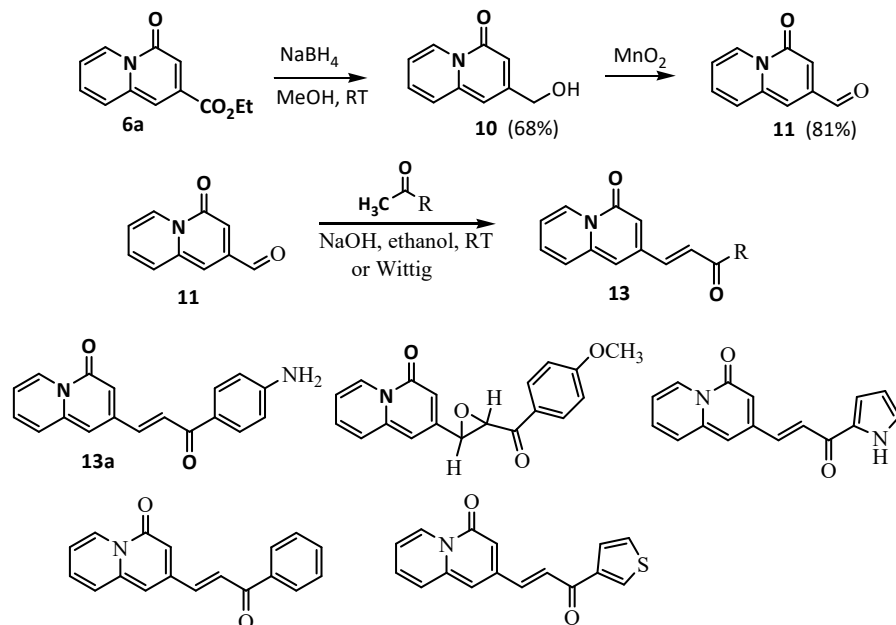


Từ hợp chất (**6a**) đã tổng hợp thành công 9 dẫn xuất 4-oxo-4H-quinolinecarboxamide **9a-h** bằng phản ứng amino giải trực tiếp nhóm chức ester bằng các amine tương ứng (*n*-butylamine, *n*-propylamine, *sec*-butylamine, cyclohexylamine, benzylamine, 2-methoxyethylamine, diethanolamine, 4-methylbenzylamine và 3-morpholinopropylamine).



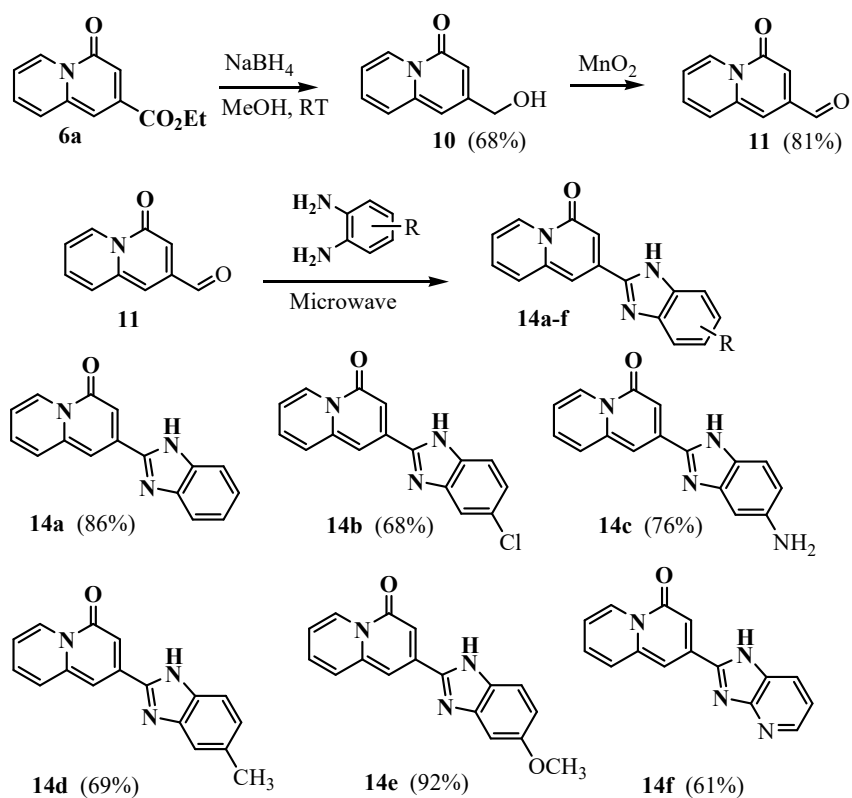
Nội dung 3: Nghiên cứu phương pháp tổng hợp dẫn xuất có cấu trúc kết hợp quinoline-stibene và quinoline-chalcone.

Từ hợp chất (**6a**) đã tổng hợp thành công 5 dẫn xuất 4-oxo-4*H*-quinoline-chalcone and stibene:

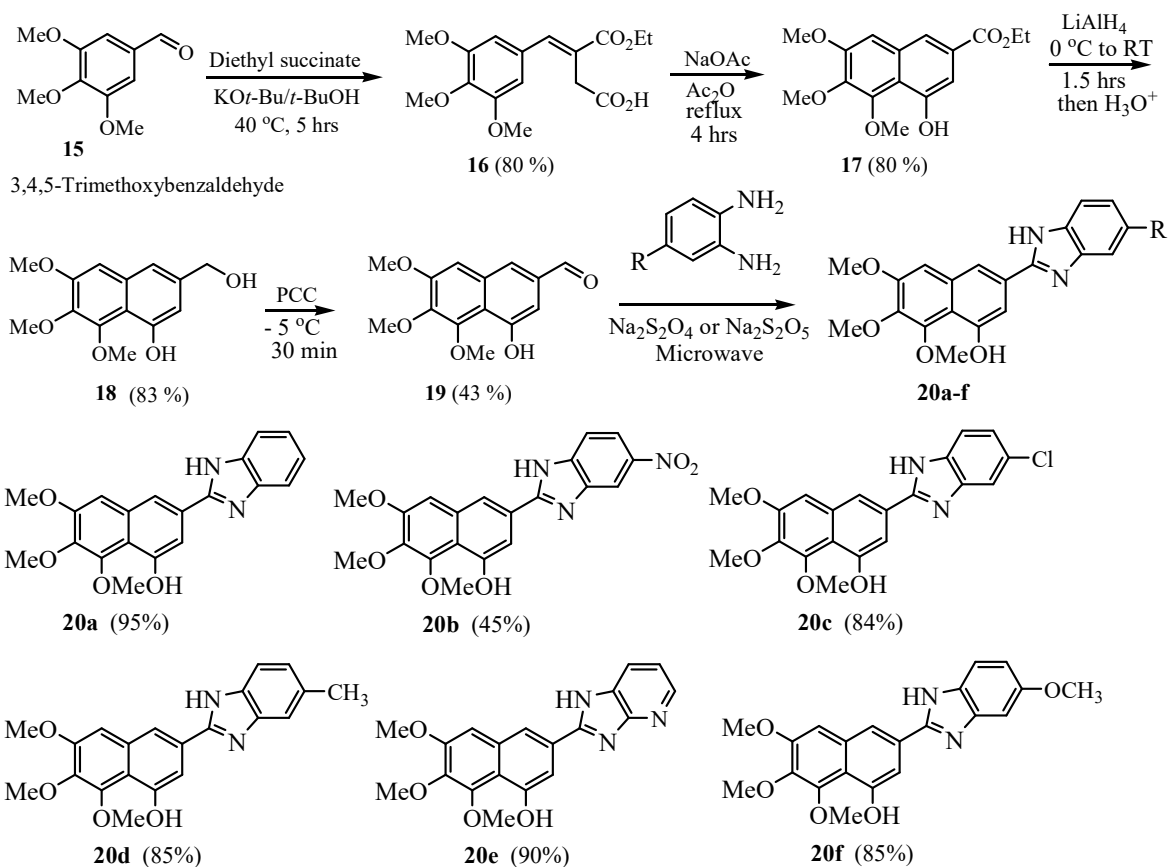


Nội dung 4: Nghiên cứu phương pháp tổng hợp dẫn xuất benzothiazolyl quinolinol; benzoimidazolyl quinolinol và alkyl hydroxyquinoline.

Từ hợp chất (**6a**) đã tổng hợp thành công 6 dẫn xuất 4-oxo-4*H*-quinolinylbenzimidazole **14a-f** bằng phương pháp hỗ trợ vi sóng:



Ngoài ra, dựa trên phương pháp tổng hợp 2 bước gồm phản ứng Stobbe/đóng vòng, đề tài đã phát triển thêm khung naphthalene từ đó tổng hợp 6 dẫn xuất naphthalylbenzimidazole **20a-f** bằng phương pháp hỗ trợ vi sóng:



Nội dung 5: Đánh giá khả năng kháng khuẩn và kháng sốt rét của các chất mới tổng hợp được.

Đề tài thực hiện khảo sát các hoạt tính kháng sinh trên 6 chủng vi khuẩn (1-6) và 1 chủng nấm (7) đối với 3 chất **8c**, **8d** và **8e**. Quá trình thử nghiệm hoạt tính sinh học được thực hiện tại phòng Hóa sinh ứng dụng, viện Hóa học, viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Kết quả thử hoạt tính kháng sinh được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả thử hoạt tính kháng sinh

TT	Tên mẫu	Giá trị IC ₅₀ đối với các chủng (µg/mL)						
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
1	6b	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
2	6c	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
3	6d	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128

Ghi chú:

- (1) *Staphylococcus aureus* (2) *Bacillus subtilis* (3) *Lactobacillus fermentum*
 (4) *Salmonella enterica* (5) *Escherichia coli* (6) *Pseudomonas aeruginosa*
 (7) *Candida albicans*

Kết quả cho thấy các mẫu **8c**, **8d** và **8e** không có hoạt tính kháng sinh ở nồng độ thử nghiệm $\leq 128 \mu\text{g/mL}$.

Tương tự, các dẫn xuất **14a-f** và **20a-f** đã được đánh giá hoạt tính kháng khuẩn tại Phòng thí nghiệm Hóa Sinh Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh. Kết quả cho thấy 12 dẫn xuất này không có hoạt tính kháng khuẩn.

Các dẫn xuất **14a-f** và **20a-f** tiếp tục được tiến hành đánh giá độc tính đối với tế bào ung thư vú (MCF-7) tại Phòng thí nghiệm Hợp chất tự nhiên và Hoạt tính sinh học, Khoa Dược, Đại học Chosun, Hàn Quốc (3105 Pharmacognosy Laboratory, College of Pharmacy, Chosun University, 375 Seo-sudong, Dong-gu, Gwangju, Korea). Kết quả được trình bày trong Bảng 2:

Table 2. Cytotoxic effect of tested compounds against MCF-7 cells

Entry	Compound	CC ₅₀ (μM)
1	14b	33.57 \pm 2.65
2	14c	30.09 \pm 2.62
3	14d	36.94 \pm 0.49
4	14e	21.49 \pm 1.98
5	14f	33.49 \pm 1.25
6	20a	27.55 \pm 4.03
7	20b	39.88 \pm 1.80
8	20c	7.48 \pm 1.19
9	20d	30.80 \pm 2.36
10	20e	25.15 \pm 1.84
11	20f	6.43 \pm 1.17
12	Tamoxifen	6.52 \pm 0.50

Kết quả Bảng 2 cho thấy dẫn xuất **20c** (CC₅₀ = 7.48 μM) và **20f** (CC₅₀ = 6.43 μM) thể hiện độc tính đối với tế bào ung thư vú tương đương chất đối chứng dương là Tamoxifen (CC₅₀ = 6.52 μM).

PHẦN III. KẾT QUẢ CÔNG BỐ VÀ ĐÀO TẠO

1. Kết quả công bố

STT	Công trình khoa học	ISSN/ ISBN	Tình trạng (Đã in/chấp nhận đăng)
1	Công trình công bố quốc tế trên tạp chí thuộc danh mục ISI		
1.1	Hue T.B. Bui, Duy D. Vo, Yen N. T. Chau, Cuc T. K. Tu, Hieu V. Mai, Kiet V. Truong,	ISSN: 0039-7911	Published online

	Facile Synthesis of 4-Oxo-4 <i>H</i> -Quinolizine-2-carboxamide Derivatives. Published in <i>Synthetic Communications</i> , 2015 . DOI:10.1080/00397911.2015.1112918.	(Print) 1532-2432 (Online)	
1.2	Bui, H.T.B., Ha, Q.T.K., Oh, W.K., Vo, D.D., Chau, Y.N.T., Tu, C.T.K., Pham, E.C., Tran, P.T., Tran, L.T., Mai, H.V., Microwave Assisted Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluations of New Benzimidazole Derivatives, <i>Tetrahedron Letters</i> , 2016 , <i>57</i> , 887–891. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.042 .	ISSN: 0040-4039	Published online
2	Công trình công bố quốc tế trên tạp chí không thuộc ISI		
3	Công trình công bố trên tạp chí khoa học chuyên ngành trong nước		
3.1	Châu Nguyễn Trâm Yên, Bùi Thị Bửu Huệ, Tổng hợp dẫn xuất 4-Oxo-4 <i>H</i> -Quinolizine-2-carboxamid, <i>Tạp chí Hóa học</i> , Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 2012 , <i>50</i> (5A), 105-108.	ISSN 0866-7004	Đã đăng
3.2	Huỳnh Thị Minh Hải, Trần Thanh Tuấn, Oh Won Keun, Hà Thị Kim Quy, Bùi Thị Bửu Huệ, Tổng hợp dẫn xuất 3-benzoimidazolynaphthalene và khảo sát hoạt tính sinh học, <i>Tạp chí Khoa học</i> , Trường Đại học Cần Thơ, 34a (2014), 1-7.	ISSN 1859-2333	Đã đăng
3.3	Bùi Thị Bửu Huệ, Dương Thị Tiềm, Huỳnh Tiến Sĩ, Tổng hợp dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide, <i>Tạp chí Khoa học</i> , Trường Đại học Cần Thơ, 36a (2015), 36-41.	ISSN 1859-2333	Đã đăng
4	Báo cáo khoa học đăng kỷ yếu hội nghị quốc tế		
4.1			
5	Báo cáo khoa học đăng kỷ yếu hội nghị quốc gia		
5.1	Bui Thi Bui Hue and Chau Nguyen Tram Yen, New method for the synthesis of		Đã đăng

	Quinoline-based core structures and Benzopyridine-carboxamides, The 3 rd Analytica Vietnam Conference, April 17-18, 2013, 01-P5, 37-42.		
5.2	Bui Thi Buu Hue, Tu Thi Kim Cuc, Chau Nguyen Tram Yen, Huynh Thi My Xuyen, Truong Van Kiet, Phan Phu Binh, Pham Canh Em, Dinh Trung Tin, Synthesis of 4-Oxo-4H-Quinolizine Derivatives, Oral Presentation, Vietnam Malaysia International Chemical Congress (VIMCC) Scientific Programme, 7-9 November 2014.		Đã đăng
6	Sách chuyên khảo		
7	Bằng sáng chế		
8	Kết quả công bố khác (nếu có)		

Tổng hợp kết quả công bố ISI:

- Số bài báo ISI đề tài đăng ký: **01**
- Số bài báo ISI đề tài đã được công bố/chấp nhận công bố: **02**

2. Kết quả đào tạo

STT	Họ và tên	Thời gian tham gia đề tài (số tháng)	Công trình công bố
Nghiên cứu sinh			
Học viên cao học			
1	Châu Nguyễn Trâm Yên	12 tháng	<ol style="list-style-type: none"> 1. Châu Nguyễn Trâm Yên, Bùi Thị Bửu Huệ, Tổng hợp dẫn xuất 4-Oxo-4H-Quinolizine-2-carboxamit, <i>Tạp chí Hóa học</i>, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 2012, 50 (5A), 105-108. 2. Hue T.B. Bui, Duy D. Vo, Yen N. T. Chau, Cuc T. K. Tu, Hieu V. Mai, Kiet V. Truong, Facile Synthesis of 4-Oxo-4H-Quinolizine-2-carboxamide Derivatives. Published in <i>Synthetic Communications</i>, 2015. DOI:10.1080/00397911.2015.1112918.

			3. Bui, H.T.B., Ha, Q.T.K., Oh, W.K., Vo, D.D., Chau, Y.N.T. , Tu, C.T.K., Pham, E.C., Tran, P.T., Tran, L.T., Mai, H.V., Microwave Assisted Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluations of New Benzimidazole Derivatives, <i>Tetrahedron Letters</i> , 2016 , DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.042 .
2	Từ Thị Kim Cúc	12 háng	1. Hue T.B. Bui, Duy D. Vo, Yen N. T. Chau, Cuc T. K. Tu , Hieu V. Mai, Kiet V. Truong, Facile Synthesis of 4-Oxo-4 <i>H</i> -Quinolizine-2-carboxamide Derivatives. Published in <i>Synthetic Communications</i> , 2015 . DOI:10.1080/00397911.2015.1112918. 2. Bui, H.T.B., Ha, Q.T.K., Oh, W.K., Vo, D.D., Chau, Y.N.T., Tu, C.T.K. , Pham, E.C., Tran, P.T., Tran, L.T., Mai, H.V., Microwave Assisted Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluations of New Benzimidazole Derivatives, <i>Tetrahedron Letters</i> , 2016 , DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.042 .
3	Huỳnh Tiến Sĩ	12 tháng	Bùi Thị Bửu Huê, Dương Thị Tiêm, Huỳnh Tiến Sĩ, Tổng hợp dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide, <i>Tạp chí Khoa học, Trường Đại học Cần Thơ</i> , 36a (2015), 36-41.
4	Huỳnh Thị Minh Hải	12 tháng	Huỳnh Thị Minh Hải, Trần Thanh Tuấn, Oh Won Keun, Hà Thị Kim Quy, Bùi Thị Bửu Huê, Tổng hợp dẫn xuất 3-benzimidazolyl-naphthalene và khảo sát hoạt tính sinh học, <i>Tạp chí Khoa học, Trường Đại học Cần Thơ</i> , 34a (2014), 1-7.
5	Dương Thị Tiêm	12 tháng	Bùi Thị Bửu Huê, Dương Thị Tiêm, Huỳnh Tiến Sĩ, Tổng hợp dẫn xuất 8-hydroxyquinoline-6-carboxamide, <i>Tạp chí Khoa học, Trường Đại học Cần Thơ</i> , 36a (2015), 36-41.
6	Trần Thảo Phương	12 tháng	Bui, H.T.B., Ha, Q.T.K., Oh, W.K., Vo, D.D., Chau, Y.N.T., Tu, C.T.K., Pham, E.C., Tran, P.T. , Tran, L.T., Mai, H.V., Microwave Assisted Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluations of

			New Benzimidazole Derivatives, <i>Tetrahedron Letters</i> , 2016 , DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.042 .
7	Trần Thị Loan	12 tháng	Bui, H.T.B., Ha, Q.T.K., Oh, W.K., Vo, D.D., Chau, Y.N.T., Tu, C.T.K., Pham, E.C., Tran, P.T., Tran, L.T. , Mai, H.V., Microwave Assisted Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluations of New Benzimidazole Derivatives, <i>Tetrahedron Letters</i> , 2016 , DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.042 .

Cần Thơ ngày 30 tháng 01 năm 2016

Tổ chức chủ trì đề tài
(Thủ trưởng đơn vị ký tên, đóng dấu)

Chủ nhiệm đề tài

PGS.TS. Bùi Thị Bửu Huệ