

xúc với người bệnh...) trước khi can thiệp là 20,8% và sau can thiệp là 30,8%.

Trong nghiên cứu này, tổng điểm hoạt động tự chăm sóc tối đa là 14 điểm, kết quả cho thấy điểm trung bình hoạt động tự chăm sóc của người bệnh là  $8,0 \pm 3,6$ , kết quả này thể hiện mức độ tự chăm sóc của người bệnh là chưa cao. Một số nghiên cứu khác sử dụng thang đo EHFScBS-9 với tổng điểm dao động từ 9 đến 45 điểm, kết quả của Cung Thị Bình [8] là  $32,56 \pm 6,3$ , Nguyễn Ngọc Huyền [10] là  $33,5 \pm 5,3$ , Kato [13] là  $32,6 \pm 9,1$ . Sự khác nhau này có thể giải thích do đặc điểm của người bệnh, mức độ kiến thức và điều kiện chăm sóc sức khỏe khác nhau ở các nước, tuy nhiên có thể thấy hoạt động tự chăm sóc của người bệnh suy tim trong nghiên cứu này và các nghiên cứu khác vẫn còn thấp. Trình độ học vấn của các đối tượng thấp, tuổi cao, kết hợp với việc thiếu giáo dục, với sự phức tạp của hoạt động tự chăm sóc thì để thành công trong tự chăm sóc suy tim là khó.

#### V. KẾT LUẬN

Qua điều tra 86 người bệnh suy tim điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau: điểm trung bình hoạt động tự chăm sóc của người bệnh suy tim thấp đạt  $8,0 \pm 3,6$ , tỷ lệ người bệnh có hoạt động tự chăm sóc cao chiếm tỷ lệ 33,7%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Webber, D., Guo, Z., & Mann, S. (2013). Self-care in health: we can define it, but should we also measure it. *SelfCare*, 4(5), 101-106.
2. Phạm Nguyễn Vinh và các cộng sự (2008). Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa, Khuyến cáo 2008 của Hội tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán, điều trị suy tim, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 438-450.
3. Bộ Y tế (2014), Niên giám thống kê y tế 2014.
4. Nguyễn Lâm Việt và các cộng sự (2010). Nghiên cứu mô hình bệnh tật ở người bệnh điều trị nội trú tại Viện tim mạch Việt Nam trong thời gian 2003-2007. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, 52, tr.16.
5. Jaarsma, T., Arestedt, K.F. (2009). The European heart failure self-care behaviour scale revised into a nine-item scale (EHFScB-9): a reliable and valid international instrument. *European Journal of Heart Failure*, 11(1), 99-105.
6. Ditewig, J. B., Blok, H., Havers, J., et al (2010). Effectiveness of self-management interventions on mortality, hospital readmissions, chronic heart failure hospitalization rate and quality of life in patients with chronic heart failure: a systematic review. *Patient education and counseling*, 78(3), 297-315.
7. Nguyễn Thị Hồng Hải (2017), Thực trạng hoạt động tự chăm sóc và một số yếu tố liên quan ở người cao tuổi suy tim đang được điều trị tại bệnh viện Hữu nghị Việt Nam Cu Ba – Đồng Hới – Quảng Bình năm 2017, Luận văn Thạc sĩ Điều dưỡng, Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định, Nam Định.
8. Cung Thị Bình (2016). Tự chăm sóc và các yếu tố liên quan của người bệnh suy tim. Luận văn Thạc sĩ Điều dưỡng, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
9. Đào Thị Phương (2021). Kiến thức và thực hành tự chăm sóc của người bệnh suy tim mạn sau giáo dục sức khỏe tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Ninh năm 2021. Luận văn Thạc sĩ Điều dưỡng, Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định.
10. Nguyễn Ngọc Huyền (2013), Các yếu tố liên quan đến hành vi tự chăm sóc của người già suy tim tại bệnh viện đa khoa trung ương Thái Nguyên. *Tạp chí tim mạch học Việt Nam*, 64, 26-33.
11. Sahebi, A., Mohammad-Aliha, J., Ansari-Ramandi, M., & Naderi, N. (2015), "Investigation the Relationship Between Self-Care and Readmission in Patients With Chronic Heart Failure". *Research in cardiovascular medicine*, 4, (1).
12. Vellone, E., Jaarsma, Strömberg T., A., et al (2014). The European Heart Failure Self-care Behaviour Scale: New insights into factorial structure, reliability, precision and scoring procedure. *Patient education and counseling*, 94(1), 97-102.
13. Kato, N., Kinugawa, K., Ito, N., Yao, A., Watanabe, M., Imai, Y., ... & Kazuma, K. D. (2009), "Adherence to self-care behavior and factors related to this behavior among patients with heart failure in Japan.". *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 38, (5), 398-409.
14. Hoàng Văn Cường (2014), Tỷ lệ tuân thủ điều trị ở người bệnh suy tim và các yếu tố liên quan tại viện tim TP. Hồ Chí Minh. Đại học Y Dược TP. HCM.

# TỔNG HỢP DẪN CHẤT CHỨA NHÓM AMINE (-NH<sub>2</sub>) VÀ NHÓM THẾ AMINO CỦA NHÂN PYRIDOCARBAZOLONE VÀ TETRAHYDROPYRIDOCARBAZOLONE CÓ TIỀM NĂNG CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC KHÁNG VIRUS

## TÓM TẮT

Đặng Văn Hoài<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thành Trung<sup>1</sup>, Nguyễn Lê Vũ<sup>1</sup>

**Mục tiêu:** Tổng hợp các hợp chất dị vòng có nhân pyridocarbazolone tương tự hợp chất tự nhiên bao gồm nhân 4-hydroxy-5-alkylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one và 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one mang nhóm amine (-NH<sub>2</sub>) và các nhóm amine thế là morpholino, piperidino, benzylamino, phenylamino, nhóm amide -CONH- dị vòng 5 cạnh với dị tố nitơ đáng quan tâm. Các hợp chất dị vòng tổng hợp được có chứa cấu trúc nhân indol của tryptophan, nhóm -NH<sub>2</sub>, nhóm amide -CONH-, dị tố nitơ có tiềm năng có hoạt tính sinh học kháng virus.

**Phương pháp nghiên cứu:** Thực hiện phản ứng thế ái nhân tại nhóm -OH vị trí số 4 của nhân 4-hydroxy-5-phenylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one, 4-hydroxy-5-benzylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one và nhân 4-hydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one với tác nhân POCl<sub>3</sub> tạo ra các dẫn chất Clo, từ dẫn chất Clo tổng hợp ra các dẫn chất có nhóm thế amine RN= (morpholino, piperidino) tại vị trí số 4. Phản ứng thế trực tiếp nhóm -OH vị trí số 4 bằng nhóm R-NH- như benzylamino, phenylamino cũng được thực hiện bằng phản ứng ở nhiệt độ sôi chằng hạn với benzylamine, aniline hydrochloride. Các hợp chất có nhóm R-NH- ở vị trí số 4 có thể bị khử hóa bằng HCOO<sup>-</sup>/AcOH, Pd cho ra hợp chất có nhóm amine (-NH<sub>2</sub>) tại vị trí số 4.

**Kết quả:** Tổng hợp được 9 dẫn chất nhân 4-hydroxy-5-alkylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one và 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one có cấu trúc dị vòng 5 cạnh, có mang nhóm amine (-NH<sub>2</sub>) cũng như các nhóm amine thế RN= (morpholino, piperidino), nhóm R-NH- như benzylamino, phenylamino tại vị trí số 4 có tiềm năng có hoạt tính sinh học kháng virus đáng quan tâm.

**Từ khóa:** Pyridocarbazole, Tetrahydropyridocarbazole, kháng virus

## SYNTHESIS OF DERIVATIVES CONTAINING AMINE (-NH<sub>2</sub>) AND AMINO SUBSTITUENTS OF PYRIDOCARBAZOLONE AND TETRAHYDROPYRIDOCARBAZOLONE WITH POTENTIAL ANTIVIRAL ACTIVITIES

### ABSTRACT

**Objective:** Synthesis of pyridocarbazolone heterocyclic compounds similar to natural compounds including 4-hydroxy-5-alkylpyrido nucleus. [3,2,1-jk]carbazol-6-one and 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one having the amine group (-NH<sub>2</sub>) and amino substituents such as morpholino, piperidino, benzylamino, phenylamino group, 5-membered heterocyclic amide group -CONH- with nitrogen heteroelement are mentioned. Synthesized heterocyclic compounds contained indol structure of tryptophan, NH<sub>2</sub> group, amide group, nitrogen heteroelement with potential antiviral activities.

**Method:** To perform nucleophilic substitution reaction at the -OH group at position 4 of 4-hydroxy-5-phenylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one, 4-hydroxy-5-benzylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one and 4-hydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one with POCl<sub>3</sub> creates chlorine derivatives, from syntheses chlorine derivatives substituted with amino substituents RN= (morpholino, piperidino) at position 4. Direct substitution reaction of -OH group at position 4 by group R-NH- such as benzylamino, phenylamino is also made by reaction at boiling temperature for example with benzylamine, aniline hydrochloride. Compounds with R-NH- group at position 4 can be reduced with HCOO<sup>-</sup>/AcOH, Pd (Amberlit-supported formate resin resin) to give compounds with amine group (-NH<sub>2</sub>) at position number 4.

**Results:** 9 compounds were synthesized with 4-hydroxy-5-alkylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one and 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one has

1. Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

\*Chịu trách nhiệm chính: Đặng Văn Hoài

Email: dvhoai@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 29/08/2023

Ngày phản biện: 31/08/2023

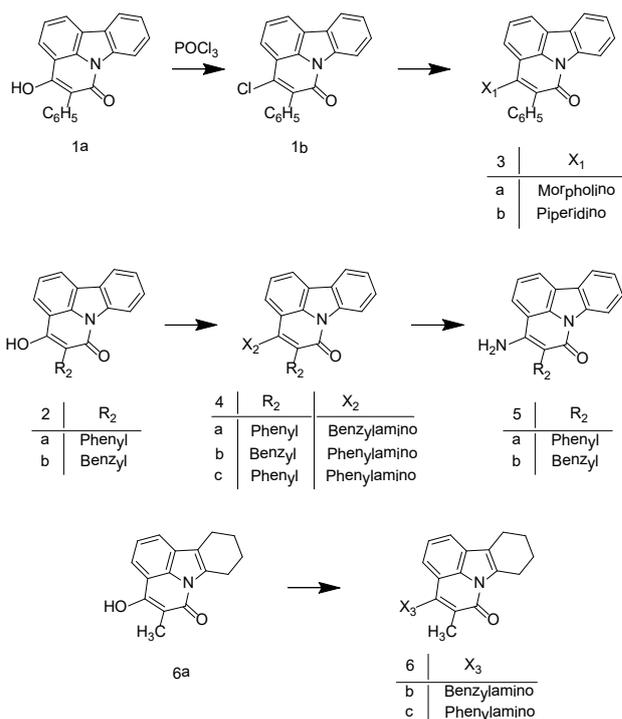
Ngày duyệt bài: 05/09/2023

a 5-membered heterocyclic structure, substituted amine group (-NH<sub>2</sub>) as well as RN= substituent amine groups (morpholino, piperidino), an R-NH-group such as benzylamino, phenylamino at position 4 with potential antiviral activities.

**Key words:** *Pyridocarbazole, Tetrahydropyridocarbazole, antiviral*

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các hợp chất có chứa cấu trúc nhân indol của tryptophan, nhóm -NH<sub>2</sub>, nhóm -CONH-, dị tố nitơ có hoạt tính kháng virus đã được chứng minh [1]. Hơn nữa, các hợp chất còn chứa dị vòng năm cạnh, nhóm -CONH-, CON= giống trong cấu trúc của Monupiravir có liên quan đến hoạt tính tác động sinh học kháng virus đặc biệt là nCovi-19. Tryptophan và dẫn chất có hoạt tính kháng virus invitro và invivo, L-tryptophan-N-carboxylic anhydride phản ứng với n-octylamine cho ra dẫn chất có hoạt tính kháng nhiều loại virus [1], Piperidines có hoạt tính kháng virus và chất được quan tâm trong tổng hợp hữu cơ tạo ra các dẫn chất có mang nhóm piperidine [2]. Các dẫn chất Imidazol-4,5-dicarboxamide (I45DC) trong cấu trúc có dị vòng 5 cạnh mang dị tố nitơ và các nhóm amide -CONH- đã được nghiên cứu tổng hợp có tác dụng kháng virus đã được chứng minh [3,4]. Thuốc Favipiravir (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) có cấu trúc amine (-NH<sub>2</sub>), nhóm -CONH- là một trong những loại thuốc được sử dụng điều trị virus cúm [6]. Nghiên cứu này với mục tiêu hướng đến tổng hợp các cấu trúc và nhóm chức của các hợp chất nêu trên và cấu trúc tương tự các hợp chất tự nhiên, nghiên cứu tổng hợp các dẫn chất có nhân pyridocarbazolone bao gồm nhân 4-hydroxy-5-alkylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one và 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one mang nhóm amine (-NH<sub>2</sub>) và các nhóm amine thế như nhóm morpholino, piperidino, benzylamino, phenylamino, nhóm amide -CONH- dị vòng 5 cạnh (Hình-1) với dị tố nitơ có tiềm năng có hoạt tính sinh học kháng virus.



**Hình 1. Sơ đồ phản ứng tổng hợp các dẫn chất của nhân pyridocarbazolone và nhân tetrahydropyridocarbazolone có chứa nhóm chức amine (-NH<sub>2</sub>) và nhóm chức amino thế.**

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phản ứng đồng vòng tổng hợp các khung 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one và 4-hydroxy-5-alkylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one được mô tả trong một vài tài liệu theo phương pháp ngưng tụ nhiệt của carbazole với bis(dichlorophenyl) malonates của Ziegler và cộng sự [6,7] hoặc với bis(2,4,6-trichlorophenyl) malonates (của Kappe và cộng sự [8] ở 260 °C không dung môi. Khung hợp chất pyridocarbazolone đã được chúng tôi tổng hợp và công bố [9], nghiên cứu tổng hợp nhân pyridocarbazolone và dẫn chất là mới và chưa có nhiều nghiên cứu trên thế giới. Trong nghiên cứu này chúng tôi thực hiện phản ứng thế ái nhân tại nhóm -OH vị trí số 4 của nhân 4-hydroxy-5-phenylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one, 4-hydroxy-5-benzylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one và nhân 4-hydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one với tác nhân POCl<sub>3</sub> để tạo ra các dẫn chất Clo, sau đó từ các dẫn chất Clo tiếp tục tổng hợp ra các dẫn chất có nhóm thế amine RN= (morpholino, piperidino) tại vị trí số 4. Phản ứng thế trực tiếp nhóm -OH vị trí số 4 bằng nhóm R-NH- như benzylamino, phenylamino cũng được thực hiện bằng phản ứng ở nhiệt độ sôi

trong benzylamine, aniline hydrochloride. Các hợp chất có nhóm R-NH- ở vị trí số 4 có thể bị khử hóa bằng HCOO-/AcOH, Pd (hạt nhựa resin Amberlite) cho ra hợp chất có nhóm amine (-NH<sub>2</sub>) tại vị trí số 4. Nghiên cứu được thực hiện tại labo Bộ môn Hóa học, Bộ môn Hóa hữu cơ Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, và Viện Hóa học Đại học Karl Franzens Cộng Hòa Áo.

Các kết quả dẫn chất tổng hợp được kiểm định đo điểm chảy trên máy đo điểm chảy Gallenkamp, Mod. MFB-595 dùng ống mao quản mờ. Phổ <sup>1</sup>H nmr được đo và ghi phổ trên máy phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker AMX 360 (tần số proton 360 MHz) hoặc trên máy Asia Bruker 500 MHz. Chuyển dịch hoá học được biểu diễn bằng đơn vị ppm. Với chất chuẩn là tetramethylsilan, dung môi được sử dụng là deuteriodimethylsulfoxid (d<sub>6</sub>-DMSO) và CDCl<sub>3</sub>. Phổ hồng ngoại IR được đo trên máy Galaxy Series FTIR 7000 phương pháp dập viên KBr. Phân tích nguyên tố (giá trị cho phép trong khoảng ± 0,4 so với phần trăm lý thuyết) được đo trên máy phân tích nguyên tố Fisons elemental analyzer, Mod. EA 1108. Các dẫn chất tổng hợp được phản ứng được theo dõi và huỳnh quang bằng sắc ký lớp mỏng trên bản silica gel 60 F-254 (Merck) dày 2 mm, dùng đèn UV có bước sóng 254 nm và 366 nm.

### III. KẾT QUẢ

Tổng hợp được 9 dẫn chất dị vòng có nhân pyridocarbazolone bao gồm nhân 4-hydroxy-5-alkylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one và 4-hydroxy-5-alkyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one có cấu trúc dị vòng 5 cạnh, có mang nhóm amine (-NH<sub>2</sub>) cũng như các nhóm amine thế RN= (morpholino, piperidino), nhóm R-NH- như benzylamino, phenylamino tại vị trí số 4 có tiềm năng có hoạt tính sinh học kháng virus đáng quan tâm. Các dẫn chất bao gồm **3a**, **3b**, **4a**, **4b**, **4c**, **5a**, **5b**, **6b** và **6c** (Hình-1). Kết quả 9 dẫn chất được tổng hợp đã cho kết quả phân tích phổ H-nmr và phân tích nguyên tố sau đây:

#### Tổng hợp 4-Chloro-5-phenylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (**1b**)

Khuấy hỗn hợp gồm **1a** (3,11g, 10 mmol) trong phosphoryl chloride (3,0 ml) đun hồi lưu trong 1 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, đổ hỗn hợp vào nước đá (100 ml). Tủa được lọc và rửa nước, làm khô.

Thu được 1,80 g (55%), tinh thể vàng, mp 247°C (ethanol).

IR: 2300 – 3400 m, 1669 s, 1604 s, 1554 s cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): d = 7.66 - 7.47 (dt, 8 H, 2-H, 9-H, 10-H, 5 PhH), 8.06 (d, J= 8.1, 1 H, 11-H), 8.11 (d, J= 7.6, 1 H, 1-H), 8.22 (d, J= 7.5, 1 H, 3-H), 8.72 (d, J= 8.0, 1 H, 8-H).

Phân tích nguyên tố C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>ClNO (329.79).

Lý thuyết: C, 76.48; H, 3.67; N, 4.25

Thực nghiệm: C, 76.29; H, 4.06; N, 4.07

#### Tổng hợp 4-(Morpholyl-4-yl)-5-phenylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (**3a**)

Đun hồi lưu dung dịch gồm **1b** (3,30 g, 10 mmol) trong morpholine (10 ml) trong 8 giờ. Lượng dư morpholine được chưng cất dưới áp suất thấp. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm 10 ml petroleum ether (60-90°) và 5 ml diethyl ether khuấy trộn 1 giờ, xuất hiện tủa, tủa được lọc và rửa với petroleum ether (60-90°).

Thu được 2,16 g (57 %), tinh thể màu vàng, mp 190°C (ethanol).

IR: 2800 - 3000 s, 1644 s, 1600 s, 1541 s cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): d = 2.99 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub> của morpholine), 3.80 (t, J= 4.4 4 H, 2 CH<sub>2</sub> của morpholine), 7.38 - 7.49 (m, 5 H, PhH), 7.51 và 7.57 (2t, J= 7.8, 3 H, 2-H, 9-H, 10-H), 7.90, 8.08 và 8.14 (3d, J= 7.9, 3 H, 1-H, 3-H, 11-H), 8.71 (d, J= 7.7, 1 H, 8-H).

Phân tích nguyên tố C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (380.45).

Lý thuyết: C, 78.93; H, 5.30; N, 7.36

Thực nghiệm: C, 78.65; H, 5.22; N, 7.28

#### Tổng hợp 5-Phenyl-4-(piperidin-1-yl)pyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (**3b**)

Đun hồi lưu dung dịch gồm **1b** (3,30 g, 10 mmol) trong piperidine (10 ml) trong 8 giờ. Lượng dư piperidine được chưng cất dưới áp suất thấp. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm 10 ml petroleum ether (60-90°) và 5 ml diethyl ether khuấy trộn 1 giờ, xuất hiện tủa, tủa được lọc và rửa với petroleum ether (60-90°).

Thu được 2,25 g (59 %), tinh thể màu vàng, mp 184°C (ethanol).

IR: 2800 - 3000 s, 1653 s, 1600 s, 1544 s cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): d = 1.67 (t, J= 5.7, 6 H, 2-H, 3 CH<sub>2</sub> của piperidine), 2.93 (m, 4 H, 2-NCH<sub>2</sub> của piperidine), 7.37 - 7.48 (m, 5 H, PhH), 7.48 và 7.56 (2t, J= 7.6, 3 H, 2-H, 9-H, 10-H), 7.93, 8.08 và 8.12 (3d, J= 7.6, 3 H, 1-H, 3-H, 11-H), 8.71 (d, J= 8.1, 1 H, 8-H).

Phân tích nguyên tố  $C_{26}H_{22}N_2O$  (378.14).

Lý thuyết: C, 82.51; H, 5.86; N, 7.40

Thực nghiệm: C, 82.28; H, 5.74; N, 7.34

**Tổng hợp 4-Benzylamino-5-phenylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (4a)**

Đun hồi lưu dung dịch gồm **2a** (1,50g, 4,8 mmol) trong benzylamine (10 ml) trong 4 giờ ở 180°C. Lượng dư benzylamine được chưng cất dưới áp suất thấp. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm 10 ml petroleum ether (60-90°) và 5 ml diethylether khuấy trộn 1 giờ, xuất hiện tủa, tủa được lọc và rửa với petroleum ether (60-90°).

Thu được 1,26 g (63 %), tinh thể màu vàng, mp 173°C (ethanol).

IR: 3329 s, 1627 s, 1606 s, 1522 s  $cm^{-1}$ .

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ): d = 4.41 (s, 2 H,  $CH_2$ ), 4.77 (s, 1 H, NH), 7.22 – 7.37 (m, 5 H, PhH của bezyl), 7.22 – 7.37 (m, 5 H, PhH của phenyl), 7.48 và 7.55 (2t, J= 7.8, 3 H, 2-H, 9-H, 10-H), 7.22 – 7.37 (m, 5 H, PhH của phenyl), 7.83, 8.06 và 8.15 (3d, J= 7.6, 3 H, 1-H, 3-H, 11-H), 8.71 (3d, J= 8.1, 1 H, 8-H).

Phân tích nguyên tố  $C_{28}H_{20}N_2O$  (400.48).

Lý thuyết: C, 83.98; H, 5.03; N, 6.99

Thực nghiệm: C, 83.70; H, 4.90; N, 6.91

**Tổng hợp 5-Benzyl-4-phenylaminopyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (4b)**

Đun hỗn hợp gồm **2b** (1,50g, 4,6 mmol) trong aniline hydrochloride (1,5 g) trong aniline (20 ml) trong 4 giờ ở 180 °C. Lượng dư aniline được chưng cất dưới áp suất giảm. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm 20 ml petroleum ether (60-90°) khuấy trộn 1 giờ, xuất hiện tủa, tủa được lọc và rửa với petroleum ether (60-90°) 10 ml, toluene 20 ml và ethanol 15 ml.

Thu được 1,5 g (75%), tinh thể màu vàng, mp 176°C (ethanol).

IR: 3250 s, 1644 s, 1626 s, 1598 s  $cm^{-1}$ .

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ): d = 4.26 (s, 2 H,  $CH_2$ ), 6.09 (s, 1 H, NH), 6.92 (d, J= 7.7, 2 H, 2-H, 6-H của phenylamine), 7.04 (t, J= 7.4, 1 H, 4-H của phenylamine) 7.27 (t, J= 7.9, 2 H, 3-H, 5-H của phenylamine), 7.30 (t, J= 7.7, 1 H, 2-H), 7.30 – 7.36 (m, 5 H, PhH), 7.46 và 7.47 (2t, J= 7.3, 2 H, 9-H, 10-H), 7.58 và 8.06 (2t, J= 7.3, 3 H, 1-H, 3-H, 11-H), 8.82 (d, J= 8.1, 1 H, 8-H).

Phân tích nguyên tố  $C_{28}H_{20}N_2O$  (400.48).

Lý thuyết: C, 83.98; H, 5.03; N, 6.99

Thực nghiệm: C, 83.65; H, 5.07; N, 6.80

**Tổng hợp 5-Phenyl-4-phenylaminopyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (4c)**

Đun hồi lưu dung dịch gồm **2a** (1,50 g, 4,8 mmol) trong aniline hydrochloride (0,5 g, 4 mmol) trong aniline (20 ml) trong 4 giờ ở 180°C. Lượng dư aniline được chưng cất dưới áp suất thấp. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm 20 ml petroleum ether (60-90°) khuấy trộn 1 giờ, xuất hiện tủa, tủa được lọc và rửa với ethanol (10 ml).

Thu được 1,35 g (70%), tinh thể màu vàng, mp 203°C (ethanol).

IR: 3255 s, 1644 s, 1626 s, 1598 s  $cm^{-1}$ .

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ): d = 6.06 (s, 1 H, NH), 7.05 (d, J= 7.8, 2 H, 2-H, 6-H của phenylamine), 7.10 (t, J= 7.4, 1 H, 4-H, của phenylamine), 7.28 (t, J= 7.9, 2 H, 3-H, 5-H của phenylamine), 7.30 (t, J= 7.7, 1 H, 2-H), 7.42 - 7.45 (m, 5 H, PhH), 7.47 và 7.50 (2t, J= 7.5, 2 H, 9-H, 10-H), 7.56 và 8.06 (2d, J= 7.5, 3 H, 1-H, 3-H, 11-H), 8.73 (d, J= 8.1, 1 H, 8-H).

Phân tích nguyên tố  $C_{27}H_{18}N_2O$  (386.46).

Lý thuyết: C, 83.92; H, 4.69; N, 7.25

Thực nghiệm: C, 84.38; H, 4.50; N, 6.84

**Tổng hợp 4-Amino-5-phenylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (5a)**

Khuấy hỗn hợp gồm **2a** (1,55g, 5 mmol) trong benzylammoniumchloride (3 g, 21 mmol) đun trong 6 giờ ở nhiệt độ 240°C không dung môi. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm nước đá (20 ml). Tủa sẽ xuất hiện vón cục, nghiền tủa, tủa được lọc và rửa với nước, làm khô. Thêm dung dịch sodium hydroxide (0,25 M, 100 ml) khuấy trộn 30 phút ở nhiệt độ phòng, lọc rửa với nước.

Thu được 0,54 g (35%), tinh thể vàng, mp 230°C (ethanol/ethyl acetate).

IR: 3315 s, 1645 s, 1619 s, 1591 s  $cm^{-1}$ .

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ): d = 6.56 (s, 2 H,  $-NH_2$ ), 7.38 – 7.44 (m, 5 H, PhH), 7.47, 7.53, và 7.58 (3t, J= 7.8, 3 H, 2-H, 9-H, 10-H), 8.27 và 8.34 (3d, J= 7.9, 3 H, 1-H, 3-H, 11-H), 8.37 (d, J= 7.5, 1 H, 8-H).

Phân tích nguyên tố  $C_{21}H_{14}N_2O$  (310.36).

Lý thuyết: C, 81.27; H, 4.55; N, 9.03

Thực nghiệm: C, 80.83; H, 4.60; N, 8.75

**Tổng hợp 4-Amino-5-benzylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (5b)**

Khuấy hỗn hợp gồm 4b (0,50g, 1,20 mmol) trong glacial acetic acid (10 ml), Amberlit-supported formate (1,5 g) được thêm vào với vai trò là tác nhân hydrogen khử hóa và xúc tác Pd/than hoạt (10%, 0,5 g). Hỗn hợp được đun hồi lưu, khuấy trộn trong 8 giờ. Chưng cất dung môi, cặn còn lại được thêm 100 ml dimethylformamide và đun sôi và lọc nóng, dịch lọc được thêm nước đá (20 ml). Tủa xuất hiện được lọc và rửa với nước (50 ml), làm khô.

Thu được 0,26 g (80%), tinh thể vàng, mp 234°C (ethanol/ethyl acetate).

IR: 3500 - 2900 s, 1649 s, 1620 s, 1592 s, 1574 s  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d = 4.01 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.97 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.14 (t, J= 7.3, 1 H, ArH), 7.24 (m, 2 H, ArH), 7.37 (m, 2 H, ArH), 7.44 (t, J= 7.7, 1 H, ArH), 7.58 (m, 2 H, ArH), 8.25 (m, 2 H, 1-H, 11-H), 8.32 (d, J= 7.5, 1 H, 3-H), 8.57 (d, J= 8.1, 1 H, 8-H).

Phân tích nguyên tố  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (324.39).

Lý thuyết: C, 81.46; H, 4.97; N, 8.64

Thực nghiệm: C, 80.85; H, 4.99; N, 8.58

#### Tổng hợp 4-Benzylamino-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydro pyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (6b)

Đun hồi lưu dung dịch gồm 6a (2,53g, 10 mmol) trong benzylamine có dư (20.0 ml) trong 6 giờ ở 180°C. Lượng dư benzylamine được chưng cất dưới áp suất thấp. Làm nguội đến nhiệt độ 60-90°C, thêm 50 ml petroleum ether và khuấy trộn, xuất hiện tủa, tủa được lọc và rửa với petroleum ether rồi 50 ml toluen, cuối cùng là 20 ml ethanol.

Thu được 2,15 g (63%), tinh thể màu vàng, mp 128°C (ethanol).

IR: 3462 m, 3342 m, 2934 m, 1648 s, 1601 s, 1555 s  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d = 1.86 – 1.99 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.18 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.77 (t, J= 6.0 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.28 (t, J= 6.0 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.43 (t, 1 H, NH), 4.82 (d, J= 3.8 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.40 – 7.30 (m, 6 H, Ar), 7.62 (d, J= 7.5 Hz, 1 H, Ar-), 7.67 (d, J= 8.0 Hz, 1 H, Ar-).

Phân tích nguyên tố  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  (342.44).

Lý thuyết: C, 80.67; H, 6.48; N, 8.18

Thực nghiệm: C, 80.38; H, 6.47; N, 8.27

#### Tổng hợp 5-Methyl-4-phenylamino-8,9,10,11-tetrahydro pyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (6c)

Đun hồi lưu dung dịch gồm 6a (2,53g, 10 mmol) trong aniline hydrochloride có dư (2,5g, 19 mmol) và aniline (20 ml) trong 4 giờ ở 180°C. Lượng dư aniline được chưng cất dưới áp suất thấp. Làm nguội đến nhiệt độ 60-90°C, thêm 50 ml petroleum ether và khuấy trộn, xuất hiện tủa, tủa được lọc và rửa với petroleum ether rồi 20 ml toluen, cuối cùng là 5 ml ethanol.

Thu được 2,10 g (64%), tinh thể màu vàng, mp 167°C (ethanol).

IR: 3462 m, 3342 m, 2934 m, 1648 s, 1601 s, 1555 s  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): d = 1.87 – 2.02 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.15 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.78 (t, J= 6.0 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.31 (t, J= 6.0 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 6.02 (s, 1 H, NH), 6.94 (d, J= 7.6 Hz, 2 H, PhH), 7.02 (t, J= 7.4 Hz, 1 H, PhH), 7.29 – 7.15 (m, 3 H, Ar-), 7.39 (d, J= 7.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.59 (d, J= 7.5 Hz, 1 H, 3-H).

Phân tích nguyên tố  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  (328.42).

Lý thuyết: C, 80.46; H, 6.14; N, 8.53

Thực nghiệm: C, 80.20; H, 6.26; N, 8.68

#### IV. BÀN LUẬN

Phản ứng đóng vòng tổng hợp nhân 4-hydroxy-5-phenylpyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one 1a và 4-hydroxy-5-methyl-8,9,10,11-tetrahydropyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-one 6a được tiến hành bằng phản ứng của các ester diethyl malonate có nhóm thế methyl, phenyl, ngưng tụ với carbazole hoặc tetrahydrocarbazole ở nhiệt độ 250°C dùng diphenylether làm dung môi [8] cho sản phẩm ở dạng tinh thể hoặc bột dễ tinh chế, điểm chảy xác định và phổ, phân tích nguyên tố đáng tin cậy. Dẫn chất tetrahydrocarbazol được tổng hợp bằng phản ứng đóng vòng của dẫn chất phenylhydrazine hydrochloride phản ứng với dẫn chất methylcyclohexanone trong dung môi acid acetic và muối natri acetate khan làm xúc tác [9]. Từ hợp chất 1a và 6a đã tổng hợp được có nhóm -OH tại vị trí số 4 được thực hiện các phản ứng thế, phản ứng khử hóa cho ra các dẫn chất có cấu trúc dị vòng 5 cạnh, có mang nhóm amine ( $-\text{NH}_2$ ) cũng như các nhóm amine thế RN= (morpholino, piperidino), nhóm R-NH- như benzylamino, phenylamino tại vị trí số 4 có tiềm năng có hoạt tính sinh học kháng virus đáng quan tâm. Các dẫn chất bao gồm 3a, 3b, 4a, 4b, 4c, 5a, 5b, 6b và 6c (Hình-1). Phản ứng thế ái nhân nhóm 4-OH của 2a hoặc 6a trong dung dịch benzylamine cho ra sản phẩm 4a hoặc 6b có nhóm thế benzylamino tại

vị trí số bốn. Tuy nhiên, khi cho phản ứng 2a với benzylammoniumchloride sản phẩm được tạo ra là nhóm thế amino  $-NH_2$  tại vị trí số 4 điều này có thể được lý giải trong môi trường acid sản phẩm 4a không tồn tại và cho ra 5a. Đặc biệt, phản ứng khử hóa 4b để tạo ra 5b thay vì sử dụng khí hydrogen/Pd thì tác nhân khử hóa là hạt Amberlit-supported format/Pd được thay thế và cho kết quả tốt. Các dẫn chất tổng hợp được đều cho kết quả phân tích phổ, phân tích nguyên tố đáng tin cậy. Dẫn chất sẽ được tiếp tục thử hoạt tính kháng virus, thử hoạt tính ức chế Mpro enzyme protease bằng phương pháp đo huỳnh quang, và nghiên cứu phát triển thuốc mới.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tạo ra được 9 dẫn chất bao gồm **3a**, **3b**, **4a**, **4b**, **4c**, **5a**, **5b**, **6b** và **6c** (Hình-1) của pyridocarbazonone và tetrahydropyridocarbazonone có tiềm năng có hoạt tính sinh học kháng virus. Các dẫn chất này có thể sử dụng để tiếp tục nghiên cứu đánh giá hiệu quả kháng virus in vitro và in vivo nhằm phát triển các loại thuốc kháng virus mới.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wentao XU, Hao TIAN, Hongjian SONG, Yuxiu LIU, Yongqiang LI, Qingmin WANG, Route development, antiviral studies, field evaluation and toxicity of an antiviral plant protectant NK0238, *Front. Agr. Sci. Eng.*, 2022, 9(1): 110-119.
2. Hossein Shahbazi-Alavi, Javad Safaei-Ghomi, Mozghan Esfandiari,  $CeO_2/CuO@N-GQDs@NH_2$ , Nanocomposite as a reusable and efficient catalyst for the synthesis of piperidines, *Nanochem. Res.*, 2020, 5(1):25-34.
3. Milind Saudi, Joanna Zmurko, Suzanne Kaptein, Jef Rozenski, Johan Neyts, Arthur Van Aerschot, Synthesis and evaluation of imidazole-4,5- and pyrazine-2,3- dicarboxamides targeting dengue and yellow fever virus, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 529-539.
4. Abdelsattar M. Omar, Mahmoud A. Elfaky, Stefan T. Arold, Sameh H. Soror, Maan T. Khayat, Hani Z. Asfour, Faida H. Bamane and Moustafa E. El-Araby, 1H-Imidazole-2,5-Dicarboxamides as NS4A Peptidomimetics: Identification of a New Approach to Inhibit HCV-NS3 Protease, *Biomolecules*, 2020, 10, 479.
5. Liqaa Hussein Alwana, Eman Thiab Al Samarraia, Mahmood S.H. Mahmoodb, Qaaed Baker Alia, Othman Rashid Al Samarra, Estimation and development of some biophysical characteristics of the drug Favipiravir used in the treatment of corona-virus using green chemistry technology, *Eurasian Chemical Communications*, 2022, 835-851.
6. Junek H, Rossmann U, Ziegler E, Monath. *Chem.*, 1961, 92, 809.
7. Litvan F, Meier H, Rossmann U, Ziegler E, Monath. *Chem.*, 1962, 93, 26.
8. Kappe Th., *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*, 1995, 1, 577.
9. Dang HV, Habib NS, Kappe Th, Knobloch B, Stadlbauer W, Synthesis and ring closure reactions of pyrido[3,2,1-jk]carbazol-6-ones, *J. Heterocyclic Chem.*, 2005, 42 (1), 85-91.