

## TỔNG HỢP KHUNG TETRAHYDROCARBAZOLE VÀ DẪN CHẤT KHUNG CARBAZOLE CHỨA NHÓM THỂ CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THU

Đặng Văn Hoài<sup>\*</sup>, Nguyễn Thị Tuyết Trinh<sup>1</sup>, Nguyễn Thành Trung<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tổng hợp khung tetrahydrocarbazole có nhóm thế tại các vị trí số 2,3,6,7 và thực hiện phản ứng đóng vòng tổng hợp các dẫn chất khung carbazole có cấu trúc có định hướng chống ung thư.

**Phương pháp:** Phản ứng đóng vòng tổng hợp khung tetrahydrocarbazole có nhóm thế methyl tại các vị trí 2,3 và clor tại các vị trí 6,7 (3a-b) (Hình-1) theo phương pháp tổng hợp Fischer indole khi cho chlorophenylhydrazine hydrochloride ( $\text{ClC}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2\cdot\text{HCl}$ ) (1a-b) (Hình-1) phản ứng với methylcyclohexanone (2a-b) trong dung môi acetic acid băng có xúc tác natrium acetate khan ở  $90^\circ\text{C} - 120^\circ\text{C}$  trong thời gian 2 giờ. Phản ứng đóng vòng xảy ra khi cho 2-hydroxy carbazole phản ứng với diethyl methyl malonate hoặc diethyl phenyl malonate (4a-b) trong dung môi diphenylether ở  $240^\circ\text{C} - 250^\circ\text{C}$  tạo ra sản phẩm (6a-b) (Hình-2). Tuy nhiên, khi sử dụng quinoline như là chất xúc tác base cho phản ứng đóng vòng giữa 2-hydroxy carbazole và diethyl malonate (4a-b) thì xảy ra phản ứng thế gắn nhóm quinoline lên khung carbazole cho ra sản phẩm (5a-b) (Hình-2). Điều đặc biệt, khi diethyl phenyl malonate (4b) phản ứng với 2-hydroxy carbazole trong diphenylether tại nhiệt độ  $250^\circ\text{C}$  thì xảy ra phản ứng đóng vòng tiếp theo tại nhóm hydroxy của 2-hydroxy carbazole tạo ra sản phẩm (7a) (Hình-2). Các sản phẩm được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp Fischer indole và phương pháp đóng vòng ở nhiệt độ cao nêu trên sẽ được xác định cấu trúc bằng phân tích phổ hồng ngoại IR phương pháp dập viên KBr, phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H}$  nmr, và phương pháp phân tích nguyên tố định lượng.

**Kết quả:** Tổng hợp được 7 chất trong đó có 2 dẫn chất khung tetrahydrocarbazole có nhóm thế methyl tại các vị trí 2,3 và clor tại các vị trí 6,7 (3a-b) Hình-1, 5 dẫn chất có khung carbazole 5a-b, 6a-b, 7a Hình-2.

1. Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

\* Tác giả chính: Đặng Văn Hoài

Email: dvhoai@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/8/2024

Ngày phản biện: 13/9/2024

Ngày duyệt bài: 17/9/2024

**Từ khóa:** Tetrahydrocarbazole, Carbazole, Hợp chất kháng ung thư

### SYNTHESIS OF TETRAHYDROCARBAZOLE AND CARBAZOLE DERIVATIVES WITH ANTI-CANCER ACTIVITIES

#### ABSTRACT

**Objective:** Synthesis of tetrahydrocarbazole containing substituents at position 2,3,6,7 and conducting a ring closer reaction to synthesis of carbazole derivatives with potential anticancer activities.

#### Method:

Ring-closing reaction synthesizes tetrahydrocarbazole with methyl substituents at positions 2,3 and chlorine substituents at positions 6,7 (3a-b) (Figure-1) according to Fischer indole synthesis method when chlorophenylhydrazine hydrochloride (1a-b) ( $\text{ClC}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2\cdot\text{HCl}$ ) reacts with methylcyclohexanone (2a-b) in glacial acetic acid solvent with anhydrous sodium acetate catalyst at  $90^\circ\text{C} - 120^\circ\text{C}$  for 2 hours. The ring-closing reaction occurs when 2-hydroxy carbazole reacts with diethyl methyl malonate or diethyl phenyl malonate (4a-b) in diphenylether solvent at  $240^\circ\text{C} - 250^\circ\text{C}$  to create product (6a-b) (Figure-2). However, when using quinoline as a base catalyst for the cyclization reaction between 2-hydroxy carbazole and diethyl malonate (4a-b), a substitution reaction occurs that the quinoline group is attached into the carbazole frame, resulting to give product (5a-b) (Figure-2). The special thing is that when diethyl phenyl malonate (4b) reacts with 2-hydroxy carbazole in diphenylether at a temperature  $250^\circ\text{C}$ , a further cyclization reaction occurs at the hydroxy group of 2-hydroxy carbazole to create product (7a) (Figure-2). The compounds synthesized by the Fischer indole synthesis method and the high temperature ring-closing reaction were determined structures by IR spectroscopy analysis, KBr pelleting method,  $^1\text{H}$  nmr analysis, and quantitative elemental analysis method.

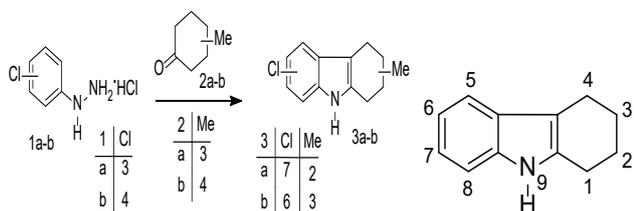
**Results:** There are 7 compounds synthesized by ring closer reaction, including 2 tetrahydrocarbazole derivatives with methyl substituents at positions 2,3 and chlorine at positions 6,7 (3a-b). Figure-1, and

5 derivatives having carbazole frames 5a-b,6a-b, 7a Figure-2.

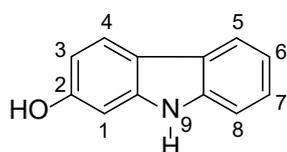
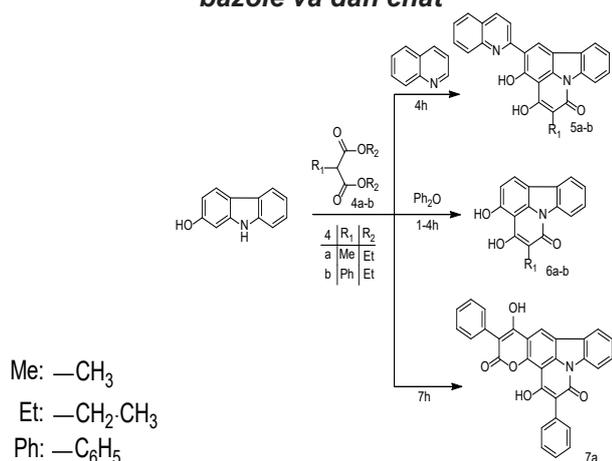
**Key words:** Tetrahydrocarbazole, Carbazole, Anticancer Compounds

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là bệnh mãn tính có tỉ lệ tử vong cao trên toàn thế giới, theo nghiên cứu thống kê của tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2020 thì bệnh ung thư là một trong hai loại bệnh có tỉ lệ tử vong cao nhất [4]. Dẫn xuất carbazole có hoạt tính chống ung thư và tiềm năng phát triển thành thuốc điều trị ung thư. Các nhóm thế tại các vị trí 1, 2, 3, 6, và 9 trên khung carbazole (Hình-1, Hình-2) đặc biệt là nhóm thế acetyl, hydroxy, clor tại ở vị trí số 6 làm tăng hiệu quả kháng ung thư của hợp chất [1]; [2]; [3]; [4]; [7]; [8]. Trong cấu trúc carbazole có cấu trúc nhân indole, hợp chất nhân indole cũng có nhiều hoạt tính sinh học đặc biệt là hoạt tính chống ung thư [5]. Tổng hợp khung tetrahydrocarbazole có nhóm thế tại các vị trí số 2,3,6,7 và thực hiện phản ứng đóng vòng tổng hợp các dẫn chất khung carbazole có cấu trúc có tiềm năng hoạt tính chống ung thư.



**Hình 1: Sơ đồ tổng hợp khung tetrahydrocarbazole và dẫn chất**



**Hình 2: Sơ đồ phản ứng đóng vòng tổng hợp dẫn chất có nhân carbazole**

### Mục tiêu nghiên cứu:

Tổng hợp khung tetrahydro carbazole có nhóm thế tại các vị trí số 2,3,6,7 và thực hiện phản ứng đóng vòng tổng hợp các dẫn chất khung carbazole và mang nhân indole, cả carbazole và nhân indole đều có cấu trúc có tiềm năng hoạt tính chống ung thư.

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

Phản ứng đóng vòng tổng hợp khung tetrahydrocarbazole có nhóm thế methyl tại các vị trí 2,3, 6,7 theo phương pháp tổng hợp Fischer indole khi cho chlorophenylhydrazine hydrochloride ( $C_6H_5NHNH_2.HCl$ ) phản ứng với methylcyclohexanone trong dung môi acetic acid băng có xúc tác natri acetate khan ở  $90^\circ C - 120^\circ C$  trong thời gian 2 giờ. Phản ứng đóng vòng xảy ra khi cho 2-hydroxy carbazole phản ứng với diethyl methyl malonate hoặc diethyl phenyl malonate trong dung môi diphenylether ở  $240^\circ C - 250^\circ C$  cho ra sản phẩm đóng vòng có khung carbazole và nhân indole [9].

Điểm chảy của các chất mới được tổng hợp được xác định trên máy đo điểm chảy Gallenkamp, Mod. MFB-595 dùng ống mao quản mở. Phổ  $^1H$  nmr được đo trên máy phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker AMX 360 (tần số proton 360 MHz) và trên máy Asia Bruker 500 MHz (chất chuẩn là tetramethylsilan, dung môi là deuteriodimethylsulfoxid  $d_6-DMSO$  và  $CDCl_3$ ). 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  $\pm 0,4$  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 nghiên cứu:

Tổng hợp được 7 chất trong đó tổng hợp được 2 dẫn chất khung tetrahydrocarbazole có nhóm thế methyl tại các vị trí 2,3 và Clor tại các vị trí 6,7 (3a-b) Hình-1, tổng hợp được 5 dẫn chất có khung carbazole 5a-b, 6a-b, 7a Hình-2.

Kết quả phân tích phổ IR, phổ H-nmr và phân tích nguyên tố của 7 chất thu được như sau:

Tổng hợp 7-chloro-2-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol (3a)

Hỗn hợp gồm natri acetate khan (0,63 g, 7,7 mmol) và acid acetic băng (6 ml) được khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C, 3-methylcyclohexanone (2a) (1,1 ml, 9 mmol) được thêm vào và tiếp theo là 3-chlorophenylhydrazine hydrochloride (1a) (1,00 g, 5.5 mmol) được cho từ từ từng lượng nhỏ vào hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm diethylether (100 ml). Tủa sẽ xuất hiện, tủa được lọc và rửa với diethylether, chất rắn thu được làm khô chân không, tiếp tục chất rắn được hòa tan trong hỗn hợp ethanol/nước (7:3, 100 ml), để yên 3 giờ, sản phẩm kết tủa được lọc áp suất giảm, làm khô sản phẩm trong chân không ở nhiệt độ phòng. Tinh chế sản phẩm bằng ethanol và than hoạt tính.

Thu được 0,72 g (59 %), tinh thể không màu, mp 147°C (ethanol).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3402 (s), 2922 (s), 1580 (s), 1470 (s).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,08 (d, J= 6,5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,45 (oc, J= 5,6 Hz 1 H, CH), 1,90 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,33 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2,59 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2,68 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2,79 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 6,92 (d, J= 8,3 Hz, 1 H, 8-H), 7,24 (d, J= 8,5 Hz, 1 H, 7-H), 7,32 (s, 1 H, 5-H), 10,79 (s, 1 H, NH).

Phân tích nguyên tố C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClN (219,72).

Lý thuyết: C, 71,07; H, 6,42; N, 6,37

Thực nghiệm: C, 71,03; H, 6,54; N, 6,29

Tổng hợp 6-chloro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol (3b)

Hỗn hợp gồm natri acetate khan (2,50 g, 30,5 mmol) và acid acetic băng (30 ml) được khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C, 4-methylcyclohexanone (2b) (4,5 ml, 37 mmol) được thêm vào và tiếp theo là 4-chlorophenylhydrazine hydrochloride (1b) (3,7 g, 20,6 mmol) được cho từ từ từng lượng nhỏ vào hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm diethylether (100 ml). Tủa sẽ xuất hiện, tủa được lọc và rửa với diethylether, chất rắn thu được làm khô chân không, tiếp tục chất rắn được hòa tan trong hỗn hợp ethanol/nước (7:3, 100 ml), để yên 3 giờ, sản phẩm kết tủa được lọc áp suất giảm, làm khô sản phẩm trong chân không ở nhiệt độ phòng. Tinh chế sản phẩm bằng ethanol và than hoạt tính.

Thu được 3,81 g (84 %), tinh thể không màu, mp 115°C (ethanol).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3399 (s), 2932 (s), 1578 (s), 1470 (s).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,08 (d, J= 6,5 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,52 (oc, J= 5,6 Hz, 1 H, CH), 1,90 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2,18 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2,75 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>), 6,96 (d, J= 8,5 Hz, 1 H, 8-H), 7,23 (d, J= 8,5 Hz, 1 H, 7-H), 7,32 (s, 1 H, 5-H), 10,85 (s, 1 H, NH).

Phân tích nguyên tố C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClN (219,72).

Lý thuyết: C, 71,07; H, 6,42; N, 6,37

Thực nghiệm: C, 69,63; H, 6,24; N, 6,19

### Tổng hợp 3,4-dihydroxy-5-methyl-2-quinolin-2-yl-pirido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (5a)

Hỗn hợp gồm 2-hydroxycarbazole (1,0 g, 5,4 mmol) và diethyl methylmalonate (4a) (5.00 ml, 29,4 mmol) và quinoline (3.00 ml, 25,0 mmol) đun hồi lưu trong 4 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm petroleum ether (60° – 90°) (90 ml). Tủa sẽ xuất hiện, tủa được lọc và rửa với petroleum ether (60° – 90°).

Thu được 1,00 g (51 %), bột mịn màu vàng, mp 264°C (dimethylformamide).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500 - 3405 (s), 2934 m, 1668 (s), 1609 (s), 1591 (s), 1556 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH): δ = 1,52 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6,93 (m, 2 H, ArH), 7,38 – 7,51 (m, 3 H, ArH), 7,77 (m, 3 H, ArH), 7,92 (m, 2 H, ArH), 8,05 (m, 1 H, ArH), 8,52 (m, 1 H, ArH).

Phân tích nguyên tố C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (392,42).

Lý thuyết: C, 76,52; H, 4,11; N, 7,14

Thực nghiệm: C, 75,77; H, 3,87; N, 7,09

### Tổng hợp 3,4-dihydroxy-5-phenyl-2-quinolin-2-yl-pirido[3,2,1-jk]carbazol-6-one (5b)

Hỗn hợp gồm 2-hydroxycarbazole (1,0 g, 5,4 mmol) và diethyl phenylmalonate (4b) (5.00 ml, 23 mmol) và quinoline (3.00 ml, 25,0 mmol) đun hồi lưu trong 4 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm petroleum ether (60° – 90°) (90 ml). Tủa sẽ xuất hiện, tủa được lọc và rửa với petroleum ether (60° – 90°).

Thu được 1,50 g (61 %), tinh thể màu cam, mp > 360°C (dimethylformamide).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3500 - 3405 (s), 1640 (s), 1584 (s), 1568 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH): δ = 7,05 – 7,12 (m, 8 H, ArH), 7,54 (m, 1 H, ArH), 7,64 (d, J= 6,7 Hz, 1 H, ArH), 7,73 (m, 2 H, ArH), 7,84 (d, J= 8,1 Hz, 1 H, ArH), 7,97 (d, J= 7,2 Hz, 1 H, ArH), 8,07 (d, J= 8,8 Hz, 1 H, ArH), 8,30 (s, 1 H, ArH), 8,64 (d, J= 8,8 Hz, 1 H, ArH).

Phân tích nguyên tố  $C_{30}H_{18}N_2O_3$  (454,49).

Lý thuyết: C, 79,28; H, 3,99; N, 6,16

Thực nghiệm: C, 78,90; H, 3,85; N, 6,12

**Tổng hợp 3,4-Dihydroxy-5-methylpyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-6-on (6a)**

Hỗn hợp gồm 2-hydroxycarbazole (1,83g, 10 mmol) và diethyl methylmalonate (4a) (3.40 ml, 20 mmol) đun hồi lưu trong 1 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm methanol (5,0 ml). Tủa sẽ xuất hiện, tủa được lọc và rửa với methanol.

Thu được 2,50 g (94 %), bột màu vàng, mp 274°C (dimethylformamide).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3380 - 2700 w, 1655 (s), 1620 (s), 1600 (s), 1580 s  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR ( $CHCl_3$ ):  $\delta$  = 2,06 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 6,99 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1 H, ArH), 7,39 – 7,49 (m, 2 H, ArH), 8,12 (m, 2 H, ArH), 8,56 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H, ArH), 10,83 (s, br, OH).

Phân tích nguyên tố  $C_{16}H_{11}NO_3$  (265,27).

Lý thuyết: C, 72,45; H, 4,18; N, 5,28

Thực nghiệm: C, 72,83; H, 4,26; N, 5,33

**Tổng hợp 3,4-Dihydroxy-5-phenylpyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-6-on (6b)**

Hỗn hợp gồm 2-hydroxycarbazole (0,05g, 2,73 mmol) và diethyl phenylmalonate (4b) (2.50 ml, 12 mmol) trong diphenylether (3 ml) đun hồi lưu trong 6 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm methanol (5,0 ml). Tủa sẽ xuất hiện, tủa được lọc và rửa với methanol.

Thu được 0,72 g (81 %), bột màu vàng, mp > 300°C (dimethylformamide).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3380 - 2700 w, 1655 (s), 1620 (s), 1600 (s), 1580 s.

$^1H$ -NMR ( $CHCl_3$ ):  $\delta$  = 7,04 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H, PhH), 7,35 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1 H, PhH), 7,41 – 7,48 (m, 6 H, ArH), 8,16 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1 H, 1-H), 8,22 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H, 11-H), (m, 2 H, ArH), 8,55 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H, 8-H).

Phân tích nguyên tố  $C_{21}H_{13}NO_3$  (327,34).

Lý thuyết: C, 77,06; H, 4,00; N, 4,28

Thực nghiệm: C, 76,91; H, 4,16; N, 4,43

Tổng hợp 3,7-Dihydroxy-2,6-diphenyl-1H,5H-pyrano[2,3-*b*]pyrido[1,2,3-*lm*]carbazole-1,5-dione (7a)

Hỗn hợp gồm 2-hydroxycarbazole (0,25g, 1,4 mmol) và diethyl phenylmalonate (4b) (5,0 ml, 23 mmol) đun hồi lưu ở 280°C trong 7 giờ. Làm nguội

đến nhiệt độ phòng, thêm methanol (20,0 ml). Tủa sẽ xuất hiện, tủa được lọc và rửa với methanol.

Thu được 0,64 g (61 %), tinh thể màu vàng, mp 340°C (methanol).

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3489 (s), 1736 (s), 1712 (s), 1653 (s), 1621 (s), 1605 (s), 1580 (s)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR ( $CHCl_3$ ):  $\delta$  = 7,38 – 7,42 (m, 2 H, PhH), 7,43 – 7,54 (m, 9 H, PhH), 7,62 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1 H, ArH), 8,39 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,56 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H, Ar-H), 8,94 (s, 1 H, 8-H), 10,34 (s, OH).

Phân tích nguyên tố  $C_{30}H_{16}NNaO_5$  (471,47).

Lý thuyết: C, 73,02; H, 3,27; N, 2,84

Thực nghiệm: C, 72,55; H, 3,59; N, 3,02

**IV. BÀN LUẬN**

Bằng thực hiện phản ứng Fischer indole khi cho chlorophenylhydrazine hydrochloride ( $C_6H_5NHNH_2 \cdot HCl$ ) phản ứng với methylcyclohexanone (có nhóm thế clor và methyl trên chất tham gia phản ứng ban đầu được chọn lọc vị trí tiềm năng tác động kháng ung thư) trong dung môi acetic acid bằng có xúc tác natri acetate khan ở 90°C – 120°C trong thời gian 2 giờ, xúc tác natri acetate khan trung hòa HCl để giải phóng nhóm amine tự do tạo điều kiện phản ứng với nhóm carbonyl của cyclohexanone tạo ra phenylhydrazone, tiếp tục có sự chuyển vị sắp xếp lại tạo ra enehydrazine hoạt động từ đó tạo ra liên kết mới C-C và sự tách ammoniac để tạo ra sản phẩm (3a-b). Phản ứng đóng vòng của 2-hydroxy carbazole với diethyl methyl malonate hoặc diethyl phenyl malonate trong dung môi diphenylether ở 240°C – 250°C tạo ra sản phẩm có vòng carbazole. Tuy nhiên, khi sử dụng quinoline như là chất xúc tác base cho phản ứng đóng vòng giữa 2-hydroxy carbazole và diethyl malonate thì xảy ra phản ứng thế gắn nhóm quinoline lên khung carbazole. Nghiên cứu này mở ra hướng nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất có các nhóm thế khác như Flour gắn trên các vị trí trên khung tetrahydrocarbazole và carbazole làm tăng hoạt tính kháng ung thư.

**V. KẾT LUẬN**

Thực hiện phản ứng đóng vòng tổng hợp khung tetrahydro carbazole có nhóm thế methyl hoặc clor theo phương pháp tổng hợp Fischer indole khi cho chlorophenylhydrazine hydrochloride ( $C_6H_5NHNH_2 \cdot HCl$ ) phản ứng với methylcyclohexanone trong dung môi acetic acid bằng có xúc tác natri acetate khan ở 90°C – 120°C trong thời gian 2 giờ thu được 2 dẫn chất 3a và

3b. Phản ứng đóng vòng xảy ra khi cho 2-hydroxy carbazole phản ứng với diethyl methyl malonate hoặc diethyl phenyl malonate trong dung môi diphenylether ở 240°C – 250°C tạo ra sản phẩm 6a và 6b. Tuy nhiên, khi sử dụng quinoline như là chất xúc tác base cho phản ứng đóng vòng giữa 2-hydroxy carbazole và diethyl malonate (4a-b) thì xảy ra phản ứng thế gắn nhóm quinoline lên khung carbazole cho ra sản phẩm 5a và 5b. Điều đặc biệt, khi diethyl phenyl malonate (4b) phản ứng với 2-hydroxy carbazole trong diphenylether tại nhiệt độ 250°C thì xảy ra phản ứng đóng vòng tiếp theo tại nhóm hydroxy của 2-hydroxy carbazole tạo ra sản phẩm (7a).

Tổng hợp được 7 chất trong đó có 2 dẫn chất khung tetrahydrocarbazole có nhóm thế methyl tại các vị trí 2,3 và clor tại các vị trí 6,7 (3a-b) Hình-1, 5 dẫn chất có khung carbazole 5a-b, 6a-b, 7a Hình-2.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Zhang X-F, Zhang H-J, Xiang J-F, Li Q, Yang Q-F, Shang Q, Zhang Y-X, Tang Y-L.** The binding modes of carbazole derivatives with telomere G-quadruplex. *J Mol Struct.*, 2010, 982(1–3), 133–8.
- Vlaar CP, Castillo-Pichardo L, Medina JI, Marrero-Serra CM, Velez E, Ramos Z, Hernandez E.** Design, synthesis and biological evaluation of new carbazole derivatives as anti-ancer and anti-migratory agents, 2018, *Bioorg Med Chem.* 26(4), 884–90.
- Anna Caruso, Alexia Barbarossa, Alessia Carocci, Giovanni Salzano, Maria Stefania Sinicropi, Carmela Saturnino,** Carbazole Derivatives as STAT Inhibitors: An Overview, *Appl. Sci.*, 2021, 11, 6192.
- Sweta Shukla, Sujeet Gupta,** Carbazole derivatives: an attractive scaffold in anticancer lead Discovery, *International Journal of Advances in Pharmacy Medicine and Bioallied Sciences*, 2022, 10(2):88-93.
- Ana Margarida Janeiro, Carolina S. Marques,** Biological Profile of Synthetic and Natural Indole Derivatives: Paving New Paths in Cancer Treatment, *Drugs Drug Candidates*, 2024, 3, 488–511.
- Anna Caruso, Domenico Iacopetta, Francesco Puoci, Anna Rita Cappello, Carmela Saturnino, Maria Stefania Sinicropi,** Carbazole Derivatives: A Promising Scenario for Breast Cancer Treatment, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2015, 15, 000-000
- Jie Wen, Wenqian Chen, Baoxiang Zhao, Qiuping Xu, Chang Liu, Qun Zhang, Zhiwei Xie, Yonggan Yan, Jing Guo, Jun Huang, Junying Miao and Xunwei Wu,** A carbazole compound, 9-ethyl-9H-carbazole-3-carbaldehyde, plays an antitumor function through reactivation of the p53 pathway in human melanoma cells, *Cell Death and Disease*, 2021, 12:591.
- Anna Caruso,** Special Issue “Carbazole Derivatives: Latest Advances and Prospects”, *Appl. Sci.*, 2023, 13, 4263.
- Dang HV, Habib NS, Kappe Th, Knobloch B, Stadlbauer W,** *J. Heterocyclic Chem.*, 2005, 42, 85-91.