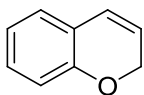


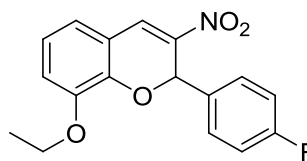
## THÔNG TIN VỀ LUẬN VĂN THẠC SĨ

1. Họ và tên học viên: Hà Sỹ Trung
2. Giới tính: Nam
3. Ngày sinh: 19-02-1988
4. Nơi sinh: Hà Nội
5. Quyết định công nhận học viên số: , ngày tháng năm
6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo: Không
7. Tên đề tài luận văn: Tổng hợp các dẫn xuất của Pichromene 1.
8. Chuyên ngành: Hóa Hữu Cơ
9. Mã số: 60440114
10. Cán bộ hướng dẫn khoa học: TS. Mạc Đình Hùng - ĐH Khoa Học Tự Nhiên
11. Tóm tắt các kết quả của luận văn:

*2H*-chromene là một chất hữu cơ đa vòng, là hỗn hợp chứa một vòng benzene và một vòng pyrane, nhiều hợp chất có chứa *2H*-chromene còn được biết tới như là chất chống ung thư, chống u bướu cũng như là tác nhân kháng khuẩn. Dẫn xuất của *2H*-chromene là pichromene và các dẫn xuất tương tự có tiềm năng lớn trong ứng dụng điều trị bệnh ung thư máu. Người ta đã chứng minh được pichromene có thể ngăn ngừa sự phát triển các tế bào u bằng cách kiềm chế sự có mặt của cyclin D1 D2 và D3 và triệt tiêu các mầm tế bào gây u tủy và bệnh bạch tạng. Tuy nhiên, chỉ có ít nghiên cứu khoa học về phương pháp tổng hợp chung những hợp chất này. Nghiên cứu của tôi nhằm mục đích đưa ra một phương pháp tổng hợp đơn giản, nhanh và chi phí rẻ cho pichromene và các dẫn xuất *2H*-chromene, chứa nhóm thế ở vị trí số 3.



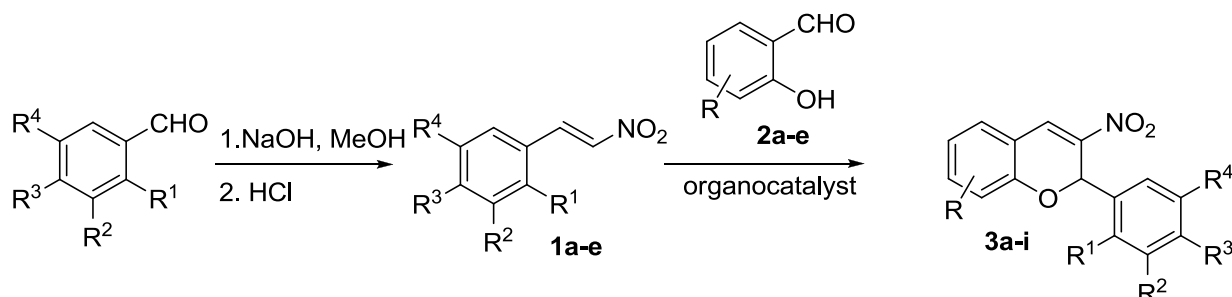
*2H*-chromene



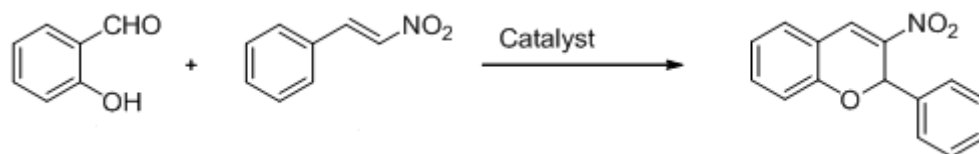
Pichromene

Có hai nhóm nhóm mà tôi tiến hành tổng hợp trong nghiên cứu này là **3-nitro-2-phenyl-2H-chromene** và **2H-chromene-3-carbaldehyde**. Mười lăm sản phẩm đã được tổng hợp thành công và cho ta cấu trúc rõ ràng bằng các phương pháp phổ hiện đại như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ khối (MS), phổ hồng ngoại (IR).

**3-nitro-2-phenyl-2H-chromene** được tổng hợp qua hai phản ứng. Phản ứng thứ nhất dựa trên phản ứng ngưng tụ của Henry, dùng benzaldehyde và nitromethane, với sự tham gia của  $\beta$ -nitrostyren.



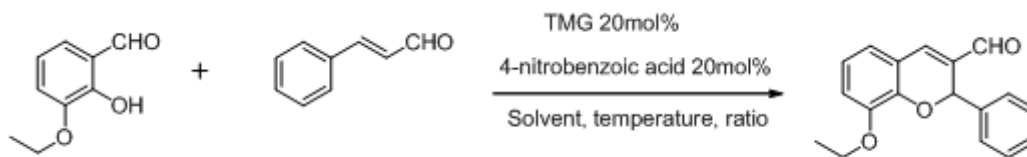
Phản ứng thứ hai là sự ngưng tụ salicylaldehyde và  $\beta$ -nitrostyrene có dùng các xúc tác hữu cơ.



- Điều kiện lý tưởng để tổng hợp 3-nitro-2-phenyl-2H-chromene và dẫn xuất là axit D,L-pipecolinic 20 mol%, toluene, reflux, 24h. Chính sản phẩm đã được tổng hợp thành công với hiệu suất tốt là:

- 3-nitro-2-phenyl-2H-chromene
- 2-(4'-chlorophenyl)-8-ethoxy-3-nitro-2H-chromene
- 8-ethoxy-2-(4'-fluorophenyl)-3-nitro-2H-chromene
- 2-(4'-chlorophenyl)-8-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 2-(2'-bromo-5'-fluorophenyl)-8-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-8-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 2-(2'-bromo-5'-fluorophenyl)-7-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 2-(4'-chlorophenyl)-7-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 6-bromo-2-(2'-bromo-5'-fluorophenyl)-3-nitro-2H-chromene

**2H-chromene-3-carbaldehyde** được tổng hợp bởi phản ứng trùng ngưng giữa salicylaldehyde và cinnamaldehyde trong sự có mặt của bazơ hữu cơ



- Điều kiện tổng hợp 2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde tốt nhất là tiến hành trong TMG 20 mol%, toluene, 80°C, 48h. Sáu sản phẩm được tổng hợp thành công với hiệu suất tốt:

8-methoxy-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

6-bromo-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

6,8-dibromo-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

7-methoxy-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

8-ethoxy-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

3-phenyl-3H-benzo[f]chromene-2-carbaldehyde

## 12. Khả năng ứng dụng trong thực tiễn:

Như đã đề cập ở trên, 2H-chromene có nhiều trong các hợp chất chứa nhiều hoạt tính sinh học quan trọng trong các lĩnh vực hóa sinh, điều chế thuốc, y tế và dược phẩm. Ví dụ, daurichromenic acid và calanolide A có khả năng kháng lại virus HIV. Pichromene được ứng dụng trong phòng chống bệnh ung thư máu. Tephrosine, acronycine và calanone có tác dụng rất tốt trong ức chế các khối u ác tính. Robustic acid, rottlerin và warangalone có tác dụng ức chế protein kinase. Do đó, việc tổng hợp 2H-chromene luôn được quan tâm và có một vị trí quan trọng trong hóa học hữu cơ. Mặc dù đã có hàng ngàn bài báo cáo về tổng hợp các hợp chất này nhưng vẫn chưa có một con đường chung tổng hợp chúng. Pichromene và analogs hiện nay được coi là những chất chống ung thư máu rất tốt. Vì vậy, việc tổng hợp chúng là rất cấp thiết trong việc giảm giá thành điều trị bệnh ung thư máu ở Việt Nam cũng như các quốc gia khác.

## 13. Những hướng nghiên cứu tiếp theo: (nếu có)

## 14. Các công trình đã công bố có liên quan đến luận văn:

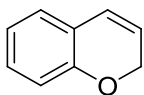
Ngày            tháng            năm

**Học viên**

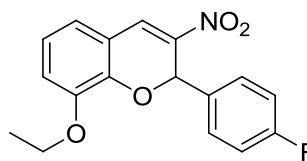
## INFORMATION ON MASTER'THESIS

1. Full name: Ha Sy Trung
2. Sex: Male
3. Date of birth: 19-02-1988
4. Place of birth: Hanoi
5. Admission decision number: Dated
6. Changes in academic process:
7. Official thesis title: Synthesis the derivatives of Pichromene 1
8. Major: Organic Chemistry
9. Code: 60440114
10. Supervisors: PhD. Mac Dinh Hung
11. Summary of the finding of the thesis:

2H-chromene is a polycyclic substance that contains the fusion of a benzene ring and a pyran ring. Many 2H-chromene containing compounds have been recognized as anti-cancer, anti-tumor and anti-bacterial agents. A important derivative of 2H-chromene is Pichromene. Pichromene and analogs have a great potential application on blood cancer treatment, it is proved that they could prevent tumor growth by inhibition of the expression of cyclin D1 D2 D3 and induces apoptosis in myeloma and leukemia cell lines. Therefore, my study aims to establish a simple, fast and inexpensive synthesis way towards pichromene and other 2H-chromene analogs, which have an electro withdrawing group at the 3-position. The research was carried out in the Lab of Pharmaceutial Chemistry, Faculty of Chemistry, VNU University of Science.



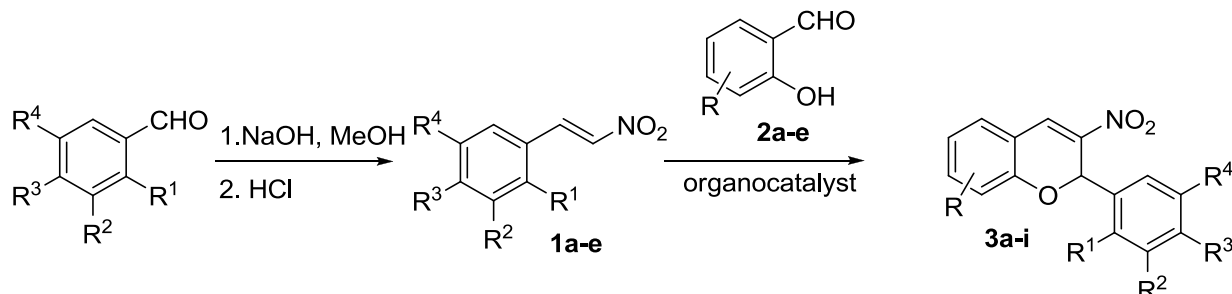
2H-chromene



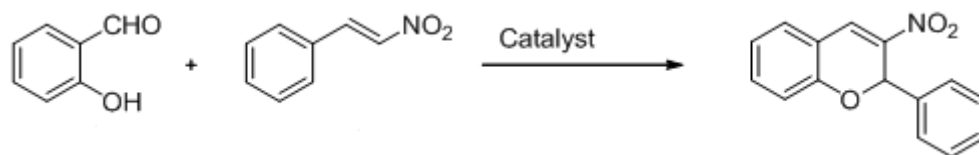
Pichromene

There are two main ways that I synthesized in this research: **3-nitro-2-phenyl-2H-chromene** và **2H-chromene-3-carbaldehyde**. Fifty new products have been synthesized and their structures was determined by the modern spectrometry such as NMR, MS and IR.

**3-nitro-2-phenyl-2H-chromene** was synthesized by two methods. The first method was based on Henry reaction where benzaldehyde, nitromethane and  $\beta$ -nitrostyrene are reactants.



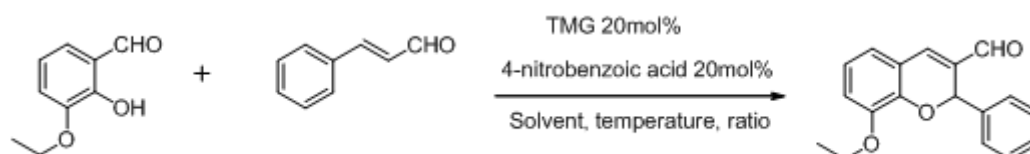
The second method is used salicylaldehyde and  $\beta$ -nitrostyrene, activated by organic catalyst.



- The ideal catalyst to synthesize 3-nitro-2-phenyl-2H-chromene and derivatives is D,L-pipecolinic acid 20 mol%, toluene, reflux, 24h. Nine new products have been synthesized and have good yields:

- 3-nitro-2-phenyl-2H-chromene
- 2-(4'-chlorophenyl)-8-ethoxy-3-nitro-2H-chromene
- 8-ethoxy-2-(4'-fluorophenyl)-3-nitro-2H-chromene
- 2-(4'-chlorophenyl)-8-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 2-(2'-bromo-5'-fluorophenyl)-8-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-8-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 2-(2'-bromo-5'-fluorophenyl)-7-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 2-(4'-chlorophenyl)-7-methoxy-3-nitro-2H-chromene
- 6-bromo-2-(2'-bromo-5'-fluorophenyl)-3-nitro-2H-chromene

**2H-chromene-3-carbaldehyde** was synthesized by the reaction between salicylaldehyde and cinnamaldehyde, catalyst is an organic base



- The ideal condition to synthesize 2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde and derivatives is TMG 20 mol%, toluene, 80°C, 48h. Six new products have been synthesized and have good yields:

8-methoxy-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

6-bromo-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

6,8-dibromo-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

7-methoxy-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

8-ethoxy-2-phenyl-2H-chromene-3-carbaldehyde

3-phenyl-3H-benzo[f]chromene-2-carbaldehyde

## 12. Practical applicability:

As mentioned above, 2H-chromene containing compounds possess valuable biological activities which may apply in chemical biology, drug discovery, pharmaceuticals and medicine. For example, daurichromenic acid and calanolide A are potent anti-HIV agents. Pichromene is being tested in vivo for blood cancer treatment. Tephrosine, acromycine and calanone is considered to have anti tumor activity. Robustic acid, rottlerin and warangalone are selective protein kinase inhibitors. Therefore, 2H-chromene is an attractive synthetic target in the field of organic chemistry. Although there are numerous reports on the synthesis of these compounds, a systematic study is still lacking.

Pichromene and analogs are currently considered as anti blood cancer agents. Thus, it is urgent that these compounds are synthesized because it will lower the costs for blood cancer treatment, both in Vietnam and other countries.

## 13. Further research directions:

## 14. Thesis-related publications:

*Date:*

**Signature:**

*Full name:*