

# Tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron bằng phương pháp vi sóng

Võ Thị Cẩm Vân\*, Đào Quốc Mạnh, Võ Hoàng Minh, Trần Hoàng Phúc, Huỳnh Nguyễn Hoài Phương

Bộ môn Hoá dược, Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 6/7/2022; ngày chuyển phản biện 10/7/2022; ngày nhận phản biện 8/8/2022; ngày chấp nhận đăng 12/8/2022

## Tóm tắt:

Nghiên cứu trình bày kết quả khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp 4,6-dihydroxyauron và các dẫn chất bằng phương pháp vi sóng, gồm các giai đoạn: tổng hợp 2',4',6'-trihydroxychloroacetophenon (50 W, 65°C và 30 phút), 4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-one (50 W, 60°C và 5 phút) và 4,6-dihydroxyauron (50 W, 80°C và 20-40 phút). Quy trình sau khảo sát được áp dụng để tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron với nhóm thế khác nhau trên vòng benzylic.

**Từ khóa:** auron, benzaldehyd, phloroglucinol, tổng hợp hỗ trợ vi sóng, 4,6-dihydroxyauron.

**Chỉ số phân loại:** 3.4

## Microwave-assisted synthesis of 4,6-dihydroxyaurone derivatives

Thi Cam Van Vo\*, Quoc Manh Dao, Hoang Minh Vo, Hoang Phuc Tran, Nguyen Hoai Phuong Huynh

Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Received 6 July 2022; accepted 12 August 2022

## Abstract:

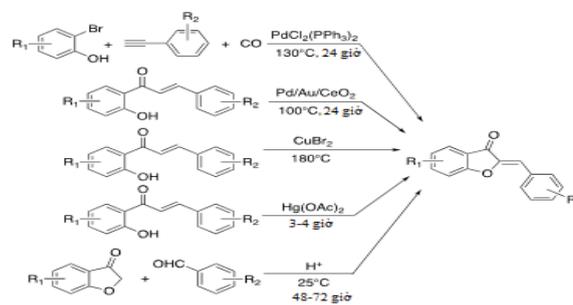
In this study, the authors described the evaluation of microwave-assisted reaction conditions for the synthesis of 4,6-dihydroxyaurone derivatives, including synthesis of 2',4',6'-trihydroxychloroacetophenone (50 W, 65°C and 30 min); synthesis of 4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-one (50 W, 60°C and 5 min), and synthesis of 4,6-dihydroxyaurone (50 W, 80°C and 20-40 min). The optimum procedure was applied to prepare 4,6-dihydroxyaurone derivatives with different substituents on the benzylic ring.

**Keywords:** aurone, benzaldehyde, microwave-assisted synthesis, phloroglucinol, 4,6-dihydroxyaurone.

**Classification number:** 3.4

## Đặt vấn đề

Auron là nhóm dẫn chất thuộc họ flavonoid, đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành sắc tố của hoa, quả [1]. Trong những năm gần đây, auron thu hút sự chú ý của y học khi một số dẫn chất được báo cáo với nhiều hoạt tính sinh học triển vọng như kháng virus, kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hoá, ức chế một số enzym quan trọng trong chuyển hoá... [2]. Trong tự nhiên, vị trí 4, 6, 4' trong cấu trúc auron thường được gắn các nhóm thế, chủ yếu dưới dạng hydroxy hóa, methoxy hóa, glycosid hóa [3]. Dẫn chất 4,6-dihydroxyauron tự nhiên như aureusidin và bracteatin có tác dụng chống oxy hoá [4]; 4,4',6-trihydroxyauron và hispidol ức chế tyrosinase [5]. Auron nói chung và 4,6-dihydroxyauron tồn tại với hàm lượng thấp trong tự nhiên và cấu trúc kém đa dạng [4]. Để tăng tính đa dạng cấu trúc và tạo điều kiện cho nghiên cứu phát triển thuốc, các phương pháp tổng hợp dẫn chất auron được phát triển và ứng dụng. Các con đường tổng hợp auron có thể chia thành 2 nhóm: (1) Tổng hợp auron thông qua phản ứng đóng vòng nội phân tử hay liên phân tử; (2) Tổng hợp auron thông qua phản ứng ngưng tụ giữa benzofuran-3(3H)-on và aldehyd thơm (hình 1) [6-10]. Đa số quy trình tổng hợp được thực hiện với phương pháp gia nhiệt truyền thống ở nhiệt độ cao và trong thời gian dài. Điều này bất lợi với dẫn chất 4,6-hydroxyauron với 2 nhóm hydroxy tự do [11].



Hình 1. Một số phương pháp tổng hợp dẫn chất auron.

\*Tác giả liên hệ: Email: vocamvan@ump.edu.vn

Vi sóng được áp dụng trong tổng hợp hữu cơ với nhiều ưu điểm như rút ngắn thời gian phản ứng, tiết kiệm năng lượng và sử dụng ít dung môi [12-14]. Phản ứng trong điều kiện vi sóng hạn chế sự tiếp xúc của nguyên liệu và sản phẩm với nhiệt độ cao trong thời gian dài; từ đó giảm thiểu tạo thành sản phẩm phụ, sản phẩm phân huỷ và nâng cao hiệu suất. Nghiên cứu này trình bày kết quả khảo sát điều kiện quy trình tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron từ nguyên liệu phloroglucinol và benzaldehyd hỗ trợ vi sóng với mục tiêu cải thiện hiệu suất, giảm sản phẩm phụ và rút ngắn thời gian phản ứng.

## Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### Đối tượng

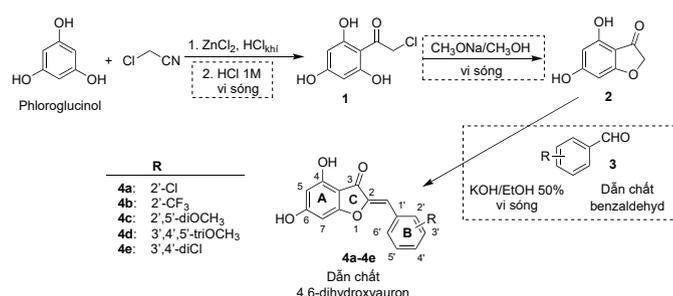
Quy trình tổng hợp dẫn chất 4,6-dihydroxyauron từ nguyên liệu phloroglucinol và benzaldehyd dưới hỗ trợ vi sóng.

### Nguyên liệu và trang thiết bị

Hoà chất, dung môi hữu cơ từ các nước Trung Quốc và Đức theo tiêu chuẩn tổng hợp. Phản ứng được tiến hành dưới sự hỗ trợ vi sóng từ máy tổng hợp hoá học Discover SP-CEM. Phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng silica gel GF<sub>254</sub>; phát hiện vết dưới đèn UV 254 nm, 365 nm và dung dịch FeCl<sub>3</sub> 0,5%. Điểm chảy đo trên máy Stuart SMP10. Phổ IR đo trên máy Tensor 27 Bruker (Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh). Phổ khối MS được đo trên máy Shimadzu LCMS (Viện Kiểm nghiệm Thuốc TP Hồ Chí Minh). Phổ <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR được đo trên máy Bruker BioSpin GmbH (Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh).

### Phương pháp nghiên cứu

**Tối ưu quy trình tổng hợp 4,6-dihydroxyauron từ nguyên liệu phloroglucinol và dẫn chất benzaldehyd:** Dẫn chất 4,6-dihydroxyauron được tổng hợp từ nguyên liệu đầu phloroglucinol và dẫn chất benzaldehyd thông qua 3 bước (hình 2) [15].



**Hình 2. Quy trình tổng hợp dẫn chất 4,6-dihydroxyauron.** Ghi chú: phản ứng đóng khung là phản ứng khảo sát.

Yếu tố khảo sát cho từng phản ứng theo thứ tự bao gồm nhiệt độ, công suất máy và thời gian. Khi khảo sát, giá trị của yếu tố khảo sát được thay đổi trong khi các yếu tố khác

được cố định giá trị. Điều kiện lựa chọn là điều kiện ở đó hiệu suất sản phẩm thu được là cao nhất. Nếu cùng hiệu suất, điều kiện có thời gian phản ứng ngắn hơn được lựa chọn. Phản ứng trong điều kiện gia nhiệt truyền thống và không hỗ trợ vi sóng cũng được tiến hành song song, ghi nhận hiệu suất sản phẩm.

**Tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron với quy trình tối ưu:** Quy trình sau khảo sát được áp dụng để tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron với các nhóm thế có đặc điểm không gian và điện tử khác nhau trên vòng benzylic (hình 2). Chất tổng hợp được xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ (<sup>1</sup>H-NMR, MS và IR).

## Thực nghiệm

### Phản ứng tổng hợp 2',4',6'-trihydroxycloacetophenon 1

Trong bình cầu 250 ml, 20 ml Et<sub>2</sub>O, phloroglucinol (1,00 g, 7,9 mmol) được hoà tan và làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được thêm cloacetoneitril (0,5 ml, 7,9 mmol) và ZnCl<sub>2</sub> (0,11 g, 0,8 mmol). HCl khí được sục vào bình phản ứng trong 2 giờ ở 0°C, phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc thu tủa. Tủa được cho vào cốc phản ứng vi sóng chuyên dụng và hoà tan trong HCl 1 M (10 ml). Phản ứng được tiến hành ở điều kiện vi sóng khảo sát và theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform:methanol (10:1) mỗi 5 phút. Phản ứng trong điều kiện gia nhiệt truyền thống và không hỗ trợ vi sóng cũng được tiến hành song song. Phản ứng được dừng lại khi vết nguyên liệu biến mất trên sắc ký đồ và ghi nhận thời gian. Hỗn hợp được làm lạnh, lọc, rửa tủa bằng nước cất lạnh thu sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại trong nước và sấy ở 50-60°C thu sản phẩm **1**. R<sub>f</sub> = 0,57 (toluen:aceton=4:1); IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>) 3402,43 (ν<sub>O-H</sub>), 1635,64 (ν<sub>C=O</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) δ 12,05 (2H, s, OH), 10,52 (1H, s, OH), 5,84 (2H, s, H-Ar), 4,97 (2H, s, CH<sub>2</sub>). Phổ <sup>1</sup>H-NMR phù hợp với công bố trước đây [15].

### Phản ứng đóng vòng tạo 4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-on 2

Trong cốc phản ứng chuyên dụng, 2',4',6'-trihydroxycloacetophenon **1** (0,50 g, 2,5 mol) và natri methanolat (0,54 g, 10 mmol) được hoà tan trong methanol (15 ml). Phản ứng được tiến hành ở điều kiện vi sóng khảo sát và theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform:methanol (10:1) mỗi 5 phút. Phản ứng trong điều kiện gia nhiệt truyền thống và không hỗ trợ vi sóng cũng được tiến hành song song. Phản ứng được dừng lại khi vết nguyên liệu biến mất trên sắc ký đồ và ghi nhận thời gian. Hỗn hợp phản ứng được thêm 10 ml nước cất, acid hoá bằng dung dịch HCl 1 M, làm lạnh, lọc, rửa bằng nước cất lạnh thu sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại trong nước thu sản phẩm **2**. R<sub>f</sub> = 0,59 (toluen:aceton=1:1); IR (ATR, ν cm<sup>-1</sup>) 3298,28

( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1668,43 ( $\nu_{\text{C=O}}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, aceton- $d_6$ , ppm)  $\delta$  9,65 (1H, s, OH), 8,81 (1H, s, OH), 6,06 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H-Ar), 6,00 (1H, d,  $J=1,7$  Hz, H-Ar), 4,60 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  phù hợp với công bố trước đây [15].

#### Tổng hợp dẫn chất 4,6-dihydroxyauron 4

Trong cốc phản ứng chuyên dụng, 4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-on **2** (0,2 g, 1,2 mmol), KOH (0,34 g, 6,0 mmol) và 2,5-dimethoxybenzaldehyd **3** (0,23 g, 1,4 mmol) được hoà tan trong EtOH 50% (10 ml). Phản ứng được tiến hành ở điều kiện vi sóng được khảo sát và theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform:methanol (10:1) mỗi 5 phút. Phản ứng được dừng lại khi vết nguyên liệu biến mất trên sắc ký đồ và ghi nhận thời gian. Phản ứng trong điều kiện gia nhiệt truyền thống và không hỗ trợ vi sóng cũng được tiến hành song song. Hỗn hợp được thêm vào nước cất (30 ml), trung hoà bằng dung dịch HCl 1 M, lọc thu sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại trong hỗn hợp ethanol/nước thu được 2-(2,5-dimethoxybenzyliden)-4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-on **4c**. IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) 3244,27 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1654,92 ( $\nu_{\text{C=O}}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  10,96 (1H, s, OH), 10,89 (1H, s, OH), 7,64 (1H, d,  $J=3,0$  Hz, H6'), 7,06-6,98 (2H, m, H3', H4'), 6,85 (1H, s, CH=), 6,23 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H7), 6,08 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H5), 3,83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,77 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_6$ ; MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến 315,09 m/z, thực tế 315,00 m/z.

#### Tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron với quy trình tối ưu

Quy trình sau khảo sát được áp dụng để tổng hợp 5 dẫn chất 4,6-dihydroxyauron với các nhóm thế khác nhau trên vòng benzyliden.

Chất **4a** (2-(2'-clorobenzyliden)-4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-on): được tạo thành từ phản ứng ngưng tụ giữa **2** và 2-clorobenzaldehyd trong 25 phút, hiệu suất 98%. Sản phẩm thu được dạng tinh thể màu vàng; tan trong ethanol, ethylacetat, DMSO; tan ít trong cloroform; không tan trong nước, hexan; phân huỷ ở 251°C; IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) 3373,50 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1647,21 ( $\nu_{\text{C=O}}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  11,08 (1H, s, OH), 11,02 (1H, s, OH), 8,21 (1H, dd,  $J=7,8$  Hz, 1,8 Hz, H3'), 7,58 (1H, dd,  $J=7,8$  Hz, 1,2 Hz, H6'), 7,48 (1H, td,  $J=7,7$  Hz, 1,2 Hz, H4'), 7,41 (1H, td,  $J=7,7$  Hz, 1,8 Hz, H5'), 6,81 (1H, s, CH=), 6,23 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H7), 6,10 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H5),  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClO}_4$ , MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến 289,03 (đồng vị Cl 35); 291,02 (đồng vị Cl 37) m/z, thực tế 289,00; 291,10 m/z. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  phù hợp với công bố trước đây [15].

Chất **4b** (4,6-dihydroxy-2-(2'-(trifluoromethyl)benzyliden)benzofuran-3(2H)-on): được tạo thành từ phản ứng ngưng tụ giữa **2** và 2-(trifluoromethyl)benzaldehyd

trong 25 phút, hiệu suất 98%. Sản phẩm thu được dạng tinh thể màu vàng; tan trong ethanol, ethylacetat, DMSO; tan ít trong cloroform; không tan trong nước, hexan; phân huỷ ở 251°C; IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) 1656,85 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1359,82 ( $\nu_{\text{C-F}}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  11,11 (1H, s, OH), 11,04 (1H, s, OH), 8,29 (1H, d,  $J=7,9$  Hz, H3'), 7,84 (1H, d,  $J=8,0$  Hz, H6'), 7,81 (1H, t,  $J=7,7$  Hz, H5'), 7,60 (1H, t,  $J=7,7$  Hz, H4'), 6,66 (1H, s, CH=), 6,22 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H7), 6,11 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H5);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  178,5 (C3), 168,0 (C6), 167,9 (C4), 158,8 (C8), 149,2 (C2), 132,9 (C4'), 131,7 (C5'), 130,0 (C1'), 129,0 (C6'), 127,3 (q,  $^2J_{\text{CF}}=29,5$  Hz, C2'), 126,3 (q,  $^3J_{\text{CF}}=5,7$  Hz, C3'), 124,15 (q,  $^1J_{\text{CF}}=273,4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 102,1 (C=H), 101,2 (C5), 98,0 (C9), 90,9 (C7).  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4$ , MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến 323,05 m/z, thực tế 323,05 m/z.

Chất **4c** (2-(2',5'-dimethoxybenzyliden)-4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-on): được tạo thành từ phản ứng ngưng tụ giữa **2** và 2,5-dimethoxybenzaldehyd trong 25 phút, hiệu suất 99%. Sản phẩm thu được dạng tinh thể màu vàng; tan trong ethanol, ethylacetat, DMSO; tan ít trong cloroform; không tan trong nước, hexan; nhiệt độ nóng chảy 237-239°C. Dữ liệu phổ được trình bày ở trên.

Chất **4d** (4,6-dihydroxy-2-(3',4',5'-trimethoxybenzyliden)benzofuran-3(2H)-on): được tạo thành từ phản ứng ngưng tụ giữa **2** và 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd trong 40 phút, hiệu suất 96%. Sản phẩm thu được dạng tinh thể màu vàng; tan trong ethanol, ethylacetat, DMSO; tan ít trong cloroform; không tan trong nước, hexan; nhiệt độ nóng chảy 227-228°C; IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) 3392,79 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1664,57,85 ( $\nu_{\text{C=O}}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  10,94 (1H, s, OH), 10,85 (1H, s, OH), 7,25 (2H, s, H2', H6'), 6,57 (1H, s, CH=), 6,24 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H7), 6,08 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H5), 3,84 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 3,72 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_7$ ; MS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 345,10 m/z, thực tế 345,10 m/z. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  phù hợp với công bố trước đây [15].

Chất **4e** (2-(3',4'-dichlorobenzyliden)-4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-on): được tạo thành từ phản ứng ngưng tụ giữa **2** và 3,4-dichlorobenzaldehyd trong 35 phút, hiệu suất 98%. Sản phẩm thu được dạng tinh thể màu vàng; tan trong ethanol, ethylacetat, DMSO; tan ít trong cloroform; không tan trong nước, hexan; phân huỷ ở 256°C; IR (ATR,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) 3377,36 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1672,28 ( $\nu_{\text{C=O}}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  11,05 (1H, s, OH), 10,99 (1H, s, OH), 8,09 (1H, d,  $J=2,0$  Hz, H2'), 7,89 (1H, dd,  $J=8,5$  Hz, 2,0 Hz, H6'), 7,71 (1H, d,  $J=8,4$  Hz, H5'), 6,63 (1H, s, CH=), 6,24 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H7), 6,09 (1H, d,  $J=1,8$  Hz, H5);  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  178,7 (C3), 167,8 (C6), 167,7 (C4), 158,6 (C8), 148,6 (C2), 133,3 (C3'), 131,9 (C4'), 131,5 (C1'), 131,3 (C5'), 131,0 (C2'), 130,3 (C6'), 105,4 (C=H), 102,3 (C5), 98,0 (C9), 90,8 (C7);  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_4$ ;

MS (ESI)  $[M+H]^+$  dự kiến 322,99 (đồng vị Clo 35), 324,98 (đồng vị Clo 35, Clo 37), 326,98 (đồng vị Clo 37) m/z, thực tế 323,00, 325,10, 327,10 m/z.

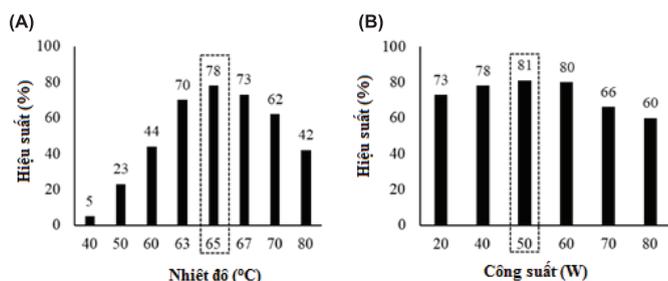
### Kết quả và bàn luận

#### Phản ứng tổng hợp 2',4',6'-trihydroxycloacetophenon 1

**Khảo sát nhiệt độ:** Các phản ứng được tiến hành riêng biệt với công suất máy cố định 40 W và nhiệt độ thay đổi 40-80°C (hình 3A). Kết quả cho thấy ở 65°C, hiệu suất phản ứng là cao nhất (78%).

**Khảo sát công suất máy và thời gian:** Các phản ứng được tiến hành riêng biệt ở nhiệt độ 65°C và công suất máy thay đổi từ 20 đến 80 W (hình 3B). Kết quả cho thấy, ở 50 W hiệu suất phản ứng là cao nhất (81%), phản ứng xảy ra trong 30 phút.

Phản ứng trong điều kiện gia nhiệt truyền thống và không vi sóng ở 80°C được tiến hành trong 3 giờ. Chất rắn thu được là một hỗn hợp gồm 1 và các tạp chất khác khó phân tách, hiệu suất thô 70-90%.



**Hình 3. Kết quả khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp chất 1.** (A) Khảo sát nhiệt độ ở công suất 40 W; (B) Khảo sát công suất ở nhiệt độ 65°C.

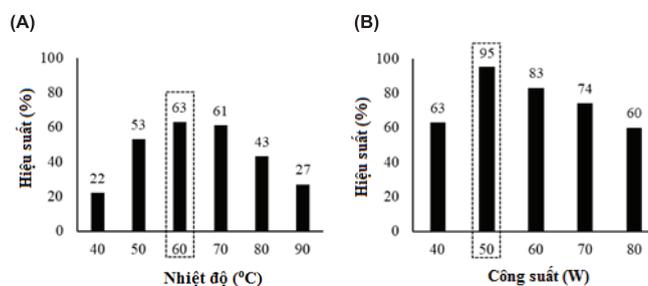
Thực nghiệm cho thấy, khi tiến hành phản ứng thủy phân muối iminium với dung dịch HCl tạo 1 rất dễ sinh tạp khi thời gian phản ứng dài và nhiệt độ quá cao. Trong công bố trước đây, hiệu suất sản phẩm trong điều kiện gia nhiệt truyền thống thường thấp (30-40%) [15]. Việc áp dụng vi sóng đã giúp giảm đáng kể thời gian phản ứng từ 3 giờ xuống 30 phút, hạn chế tác dụng của nhiệt độ cao trên phản ứng, hiệu suất phản ứng cải thiện từ 40 lên 81%. Khi thực hiện ở điều kiện máy vi sóng, thông số nhiệt độ và công suất cần điều chỉnh phù hợp. Nếu công suất nhỏ, thời gian phản ứng kéo dài, sinh nhiều tạp. Nếu công suất quá lớn, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng khó kiểm soát, dễ vượt ra giới hạn nhiệt độ thích hợp, phản ứng cũng sẽ sinh ra tạp.

#### Phản ứng đóng vòng tạo 4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-on 2

**Khảo sát nhiệt độ:** Các phản ứng được tiến hành riêng biệt với công suất máy cố định 40 W và nhiệt độ thay đổi từ 40 đến 90°C (hình 4A). Kết quả cho thấy, ở 60°C hiệu suất phản ứng là cao nhất (63%).

**Khảo sát công suất máy và thời gian:** Các phản ứng được tiến hành riêng biệt ở nhiệt độ 60°C và công suất máy thay đổi từ 20-80 W. Thời gian được ghi nhận khi vết nguyên liệu biến mất trên sắc ký đồ (hình 4B). Kết quả cho thấy, ở 60°C và 50 W hiệu suất phản ứng là cao nhất (95%), phản ứng xảy ra trong 5 phút.

Phản ứng trong điều kiện gia nhiệt truyền thống và không có vi sóng ở 50°C được tiến hành trong 30 phút. Hiệu suất 2 thu được là 49%.



**Hình 4. Kết quả khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp chất 2.** (A) Khảo sát nhiệt độ ở công suất 40 W; (B) Khảo sát công suất ở nhiệt độ 60°C.

Phản ứng tổng hợp hợp chất 2 xảy ra rất nhanh và bị ảnh hưởng nhiều bởi nhiệt độ. Do đó, nhiệt độ phản ứng khi tiến hành cần được kiểm soát bằng đầu dò nhiệt độ của máy tổng hợp vi sóng. Chất lượng và độ nhạy của đầu dò ảnh hưởng đến chất lượng phản ứng.

#### Tổng hợp dẫn chất 4,6-dihydroxyauron 4

Phản ứng ngưng tụ giữa 4,6-dihydroxybenzofuran-3(2H)-on 2 và 2,5-dimethoxybenzaldehyd 3 đã được nghiên cứu và áp dụng ở công suất 180 W [9]. Điều kiện này khi áp dụng trên máy tổng hợp hoá học Discover SP-CEM không thu được sản phẩm. Do đó, điều kiện công suất máy và thời gian được khảo sát ở nhiệt độ 80°C - khoảng nhiệt độ sôi của ethanol (bảng 1). Kết quả cho thấy, ở công suất 50 W, nhiệt độ 80°C, 30 phút, hiệu suất 4c đạt 99%. Phản ứng trong điều kiện không có vi sóng được tiến hành ở 70-80°C và 1 ngày. Hiệu suất 4c thu được là 74%.

**Bảng 1. Kết quả khảo sát phản ứng ngưng tụ 4c.**

Công suất máy	Thời gian	Hiệu suất 4c
180 W	-	-
100 W	-	-
75 W	30 phút	<40% nhiều tạp
50 W	25 phút	99%
25 W	>1 giờ	-
Gia nhiệt truyền thống	1 ngày	74%

-: phản ứng hoá đen hoặc rất nhiều tạp hoặc không tính hiệu suất.

### Tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron với quy trình tối ưu

Quy trình tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron sử dụng vi sóng đã rút ngắn thời gian tổng hợp và hiệu suất cải thiện đáng kể so với quy trình gia nhiệt truyền thống (bảng 2). Các giai đoạn tổng hợp đều được tiến hành trong thời gian 5-30 phút so với phương pháp gia nhiệt truyền thống có thể lên đến ngày. Hiệu suất ở các giai đoạn đều đạt trên 80%.

**Bảng 2. So sánh thời gian và hiệu suất phản ứng gia nhiệt truyền thống với phản ứng hỗ trợ vi sóng.**

Phản ứng	Tổng hợp chất 1	Tổng hợp chất 2	Tổng hợp chất 4c
Gia nhiệt truyền thống	3 giờ	30 phút	1 ngày*
	-	49%	74%
Vi sóng	30 phút	5 phút	20-45 phút**
	81%	95%	99%

\*: thời gian được trình bày cho **4c**; \*\*: thời gian thay đổi tùy theo dẫn chất benzaldehyd được sử dụng.

Quy trình tổng hợp được áp dụng để tổng hợp dẫn chất auron (**4a-4e**) với các nhóm thế có đặc điểm điện tử và kích thước khác nhau trên vòng benzyliden. Tất cả phản ứng đều cho hiệu suất cao  $\geq 98\%$ . Cấu trúc dẫn chất auron (**4a-4e**) được xác định bằng phổ  $^1\text{H-NMR}$ , IR và MS. Khối phổ thực nghiệm thu được từ 5 dẫn chất đều cho pic tương ứng với dự kiến. Phổ IR có các vân hấp thụ của các nhóm chức đặc trưng như C=O và OH. Theo công bố trước đây, đồng phân (E) hay (Z) của dẫn chất auron có thể được xác định qua độ dịch chuyển hóa học ( $\delta$ ) của hydro tại CH= olefin. Trong đó, hydro tại CH= olefin của đồng phân (Z) có  $\delta$  khoảng 6,70 ppm và đồng phân (E) có  $\delta > 7$  ppm [16]. Các dẫn chất auron tổng hợp đều có độ dịch chuyển hoá học của hydro olefin trong khoảng 6,57-6,81 ppm. Do đó, các dẫn chất tổng hợp được có cấu hình (Z) như dự kiến. Các dẫn chất **4a**, **4c** và **4d** cũng có phổ  $^1\text{H-NMR}$  phù hợp với công bố trước đây [15, 17-19]. Dẫn chất **4b** và **4e** là những dẫn chất mới theo tra cứu trên Sci-Finder ngày 11/6/2022.

### Kết luận

Quy trình tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron với sự hỗ trợ của vi sóng đã được tối ưu hóa. Từ quy trình tối ưu, 5 dẫn chất 4,6-dihydroxyauron với nhóm thế khác nhau trên vòng benzyliden đã được tổng hợp và khẳng định cấu trúc thông qua các phương pháp phổ. Hai dẫn chất **4b**, **4e** trong số 5 chất tổng hợp được là chất mới. Kết quả của nghiên cứu tạo tiền đề cho việc tổng hợp các dẫn chất 4,6-dihydroxyauron với nhóm thế khác nhau, góp phần làm giàu thêm ngân hàng các dẫn chất auron phục vụ cho nghiên cứu khảo sát hoạt tính sinh học.

### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này nhận được tài trợ kinh phí của Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh thông qua đề tài mã số 124/2021/HĐ-ĐHYD. Các tác giả xin chân thành cảm ơn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] M. Ninomiya, M. Koketsu (2013), "Minor flavonoids (chalcones, flavanones, dihydrochalcones, and auronones)", *Natural Products*, **1**, pp.1867-1900.

[2] G. Sui, et al. (2021), "Recent advances on synthesis and biological activities of auronones", *Biorganic Medicinal Chemistry*, **29**, DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115895.

[3] R. Haudecoeur, A. Boumendjel (2012), "Recent advances in the medicinal chemistry of auronones", *Current medicinal Chemistry*, **19(18)**, pp.2861-2875.

[4] B. Boucherle, et al. (2017), "Occurrences, biosynthesis and properties of auronones as high-end evolutionary products", *Phytochemistry*, **142**, pp.92-111.

[5] S. Okombi, et al. (2006), "Discovery of benzylidenebenzofuran-3 (2H)-one (auronones) as inhibitors of tyrosinase derived from human melanocytes", *Journal of Medicinal Chemistry*, **49(1)**, pp.329-333.

[6] J. Liu, et al. (2013), "Construction of the flavones and auronones through regioselective carbonylative annulation of 2-bromophenols and terminal alkynes", *Tetrahedron Letters*, **54(14)**, pp.1802-1807.

[7] T. Yatabe, et al. (2018), "Unusual olefinic C-H functionalization of simple chalcones toward auronones enabled by the rational design of a function-integrated heterogeneous catalyst", *ACS Catalysis*, **8(6)**, pp.4969-4978.

[8] Cao Thị Hồng Vân và cs (2014), "Tổng hợp và khảo sát hoạt tính kháng acetylcholinesterase của một số dẫn chất auron", *Tạp chí Dược học*, **54(1)**, tr.30-36.

[9] M.R. Ahmad, et al. (2016), "Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities", *Arabian Journal of Chemistry*, **9**, pp.931-935.

[10] T.A. Geissman, J.B. Harborne (1955), "Anthochlor pigments. X. Aureusin and cernuoid", *Journal of the American Chemical Society*, **77(17)**, pp.4622-4624.

[11] I. Volf, et al. (2014), "Thermal stability, antioxidant activity, and photo-oxidation of natural polyphenols", *Chemical Papers*, **68(1)**, pp.121-129.

[12] C.O. Kappe, D. Dallinger (2006), "The impact of microwave synthesis on drug discovery", *Nature Reviews Drug Discovery*, **5(1)**, pp.51-63.

[13] V. Polshettiwar, R.S. Varma (2008), "Aqueous microwave chemistry: A clean and green synthetic tool for rapid drug discovery", *Chemical Society Reviews*, **37(8)**, pp.1546-1557.

[14] V. Santagada, et al. (2009), "Microwave assisted synthesis: A new technology in drug discovery", *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **9(3)**, pp.340-358.

[15] C.Y. Lee, et al. (2010), "Functionalized auronones as inducers of NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 that activate AhR/XRE and Nrf2/ARE signaling pathways: Synthesis, evaluation and SAR", *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45(7)**, pp.2957-2971.

[16] A. Boumendjel (2003), "[General articles] auronones: A subclass of flavones with promising biological potential", *Current Medicinal Chemistry*, **10(23)**, pp.2621-2630.

[17] K. Boussafi, et al. (2016), "Green synthesis of auronones and related compounds under solvent-free conditions", *Journal of Chemical Research*, **40(9)**, pp.567-569.

[18] R. Haudecoeur, et al. (2011), "Discovery of naturally occurring auronones that are potent allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase", *Journal of Medicinal Chemistry*, **54(15)**, pp.5395-5402.

[19] B. Touquet, et al. (2018), "High-content imaging assay to evaluate *Toxoplasma gondii* infection and proliferation: a multiparametric assay to screen new compounds", *PLoS ONE*, **13(8)**, DOI: 10.1371/journal.pone.0201678.