

GÓP PHẦN NGHIÊN CỨU PHẢN ỨNG THẾ VỊ TRÍ SỐ 2 CỦA DỊ VÒNG 4(3H)-QUINAZOLINON TẠO RA CÁC SẢN PHẨM MỚI

TRƯƠNG NGỌC TUYỀN, Đại học Y Dược Tp.HCM
TRẦN HỮU TÂM, Trung Tâm Kiểm Chuẩn Xét Nghiệm TP.HCM

TÓM TẮT

4(3H)-Quinazolinon là hợp chất dị vòng chứa 2 nguyên tử nitrogen, lần đầu tiên được nhà hóa học người Nga V. Niementowski tổng hợp vào năm 1895 bằng phản ứng giữa acid anthranilic và formamid. Từ đó đến nay, ngày càng có nhiều công trình nghiên cứu tập trung vào tìm hiểu cơ chế để cải tiến phản ứng Niementowski và tìm ra nhiều phương pháp khác để tổng hợp các hợp chất dị vòng có chứa nhân 4(3H)-quinazolinon [1], [2], [3].

Dị vòng 4(3H)-quinazolinon có nhiều tiềm năng sinh học, vì vậy vẫn còn có những nghiên cứu tiếp tục về phản ứng tổng hợp các hoạt chất nhằm phát hiện ra các dẫn chất mới có giá trị.

Từ khóa: 4(3H)-Quinazolinon, hợp chất dị vòng, Niementowski.

SUMMARY

4(3H)-Quinazolinon is the heterocyclic compound with 2 nitrogen atoms, was first created by the Russian chemist - V. Niementowski in 1895 by the reaction between anthranilic acid and formamid. From then on, there are many researches focusing on the improvement of Niementowski reaction, and there were many methods to synthesize the organic compound from 4(3H)-quinazolinon derivatives [1], [2], [3].

Because 4(3H)-quinazolinon had much potential in bioactivity, so we need to do more researching to create the new valuable derivatives of 4(3H)-quinazolinon, in order to discover new valuable chemicals.

Keywords: 4(3H)-Quinazolinon, heterocyclic compound, Niementowski reaction

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các dẫn chất dị vòng 4(3H)-quinazolinon từ lâu đã

được tổng hợp nhưng do nó có nhiều hoạt tính sinh học như phong phú như tác động ức chế hệ thần kinh trung ương, an thần gây ngủ, ức chế tổng hợp thromboxan A₂, ức chế sự kết tập tiểu cầu, chống co thắt, làm giãn phế quản, gây dẫn mạch, hạ huyết áp, lợi tiểu, hạ nhiệt, giảm đau, kháng lao, kháng khuẩn, kháng ký sinh trùng, kháng virus, kháng ung thư,...[2], [3]. Do đó, đến nay vẫn được sự quan tâm của các nhà tổng hợp hóa học ở nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam.

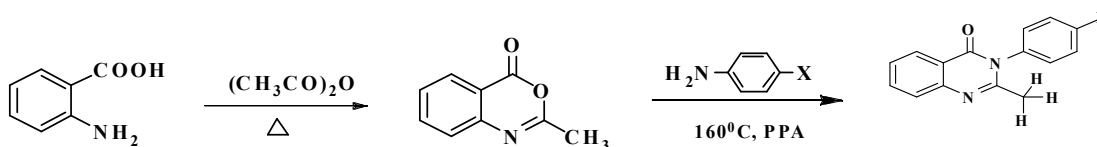
Nhận thấy đây là nhóm hợp chất có nhiều tiềm năng nghiên cứu, chúng tôi tiến hành đề tài “Góp phần nghiên cứu phản ứng thế vị trí số 2 của dị vòng 4(3H)-quinazolinon tạo các sản phẩm mới” nhằm tìm kiếm những dẫn chất mới, từ đó đóng góp thêm các kết quả nghiên cứu cho việc tổng hợp các dẫn chất từ dị vòng 4(3H)-quinazolinon.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Tổng hợp

1.1. 2-Methyl-3-p-substitutedphenyl -4(3H)-quinazolinon (1a-d) [6], [7]

Tổng hợp dẫn xuất thế vị trí 2,3 của 4(3H)-quinazolinon thông qua acid N-acetylanthranilic với dẫn xuất của anilin hoặc 2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on. Acid N-acetylanthranilic và 2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on đều được tạo thành từ phản ứng giữa acid anthranilic với anhydric acid vừa là chất tham gia phản ứng vừa là dung môi. Tuy nhiên sản phẩm đóng vòng dễ hút ẩm để mở vòng, nên điều chế dẫn xuất thế vị trí 2,3 của 4(3H)-quinazolinon bằng điều chế *in situ* 2-methyl-4(3H)-quinazolinon, sau khi loại dung môi dư rồi cho phản ứng tiếp với các dẫn xuất của anilin. Quy trình phản ứng có thể tóm tắt như sau:



X = F, Cl, Br, NO₂

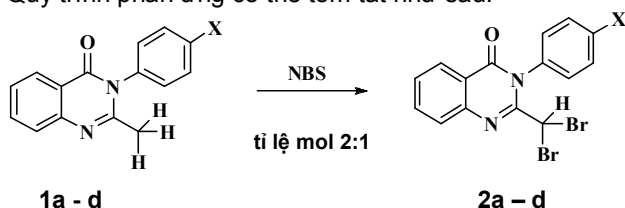
1a - d

Cho acid anthranilic vào bình cầu 2 cổ, thêm anhydrid acetic. Đun hồi lưu, khuấy đều. Cát loại anhydrid acetic (Ac₂O) dư và acid acetic (AcOH) dưới áp suất giảm. Chuyển dịch sau cát loại vào bình cầu 2 cổ, cho tiếp dẫn xuất của anilin và polyphosphoric acid (PPA). Hỗn hợp phản ứng ở khoảng 130-140 °C. Theo dõi quá trình sắc ký bằng sắc ký lớp mỏng (SKLM).

Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, để bình phản ứng nguội, cho hỗn hợp vào dung môi cồn 10%, đun nhẹ, lọc lấy tủa. Tủa kết tinh lại trong cồn 10%, và tẩy màu bằng than hoạt. Sấy ở 60 °C.

1.2. 2-Dibromomethyl-3-p-substitutedphenyl-4(3H)-quinazolinon (2a – d) [4]

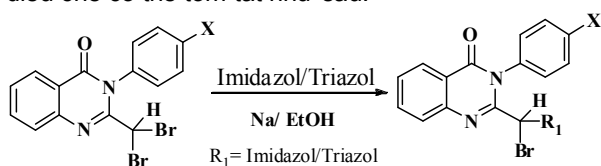
Brom hóa vào nhóm methyl gần các nhóm hút mạnh, chúng tôi chọn NBS vì ít độc và dễ thao tác. Quy trình phản ứng có thể tóm tắt như sau:



Cho dẫn xuất 2-methyl-4(3H)-quinazolinon vào bình cầu 2 cổ có sẵn cloroform khan, thêm NBS, và vài giọt pyridin, khuấy đều. Đun hỗn hợp phản ứng trên ở 55 °C, khuấy đều. Kiểm tra quá trình phản ứng bằng SKLM. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ NBS dư. Lắc lớp cloroform với dung dịch Na₂S₂O₅, rồi với nước muối bão hòa, làm khan bằng natri sulfat, loại cloroform dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (SKC) với hệ dung môi thích hợp. Sấy ở 60 °C.

2.1.3. 2-Disubstitutedmethyl-3-p-substitutedphenyl-4(3H)-quinazolinon (3a-s) [5]

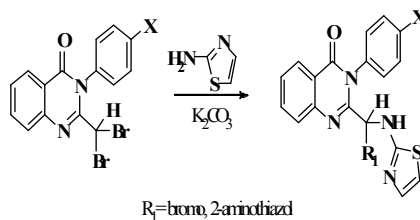
* Thay thế brom bằng imidazol hoặc triazol thì có thể dùng natri hydrid, butyl lithi hoặc ethylat natri, ở đây chúng tôi sử dụng ethylat natri vì có thể điều chế *in situ* từ ethanol tuyệt đối và natri kim loại. Quy trình điều chế có thể tóm tắt như sau:



Cho natri vào bình cầu 2 cổ có chứa ethanol tuyệt đối, chờ natri tan hết, khuấy đều 30 phút, thêm imidazol/ triazol vào, khuấy đều thêm 60 phút. Cho dẫn xuất quinazolinon vào, khuấy đều ở nhiệt độ phòng, đun hồi lưu. Kiểm tra phản ứng bằng SKLM.

Làm lạnh hỗn hợp, cho nước để phá ethylat natri dư, chiết sản phẩm bằng cloroform. Cô cloroform thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm bằng SKC với hệ dung môi thích hợp. Sấy ở 60 °C.

* Khi thay thế brom 2-aminothiazol thì có thể dùng kali carbonat, kali hydroxyd hoặc natri hydrid, ở đây kali carbonat được chọn. Quy trình điều chế có thể tóm tắt như sau:



Cho lần lượt dẫn xuất quinazolinon, 2-aminothiazol và kali carbonat vào bình cầu 2 cổ có chứa sẵn ethanol, khuấy đều và đun hồi lưu. Kiểm tra phản ứng bằng SKLM.

Loại dung môi từ hỗn hợp phản ứng, hòa tan cần bằng cloroform, rửa cần nhiều lần với nước để loại các muối vô cơ. Làm khan cloroform bằng natri sulfat, loại cloroform để được sản phẩm thô.

Tinh chế sản phẩm bằng SKC với hệ dung môi thích hợp. Sấy ở 60 °C.

2.2. Kiểm định sản phẩm

▪ **Sắc ký lớp mỏng:** sử dụng bản mỏng Silicagel 60 F₂₅₄ trắng sẵn và phát hiện dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

▪ **Xác định nhiệt độ nóng chảy:** trên máy đo điểm chảy Sanyo-Gallenkamp.

▪ **Phổ hồng ngoại (IR):** trên máy FTIR 8201 (Shimadzu) phòng máy trung tâm – Phòng nghiên cứu khoa học, Khoa Dược Đại Học Y Dược TP.HCM.

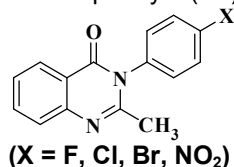
▪ **Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR):** đo trên máy Bruker tại Viện Hoá học – Viện Khoa học, công nghệ Việt Nam.

▪ **Phổ khối (MS):** đo trên máy Quatro Micro ESI-MS ở Bộ Môn Dược liệu – Đại Học Y Dược TP.HCM.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Tổng hợp dẫn chất 2-methyl-3-p-substitutedphenyl-4(3H)-quinazolinon (1a-d)

Đã tổng hợp, tinh khiết hoá, chứng minh cấu trúc và xác định tính chất của 4 dẫn chất 2-methyl-3-p-substitutedphenyl-4(3H)-quinazolinon. Ký hiệu là 1a-d.



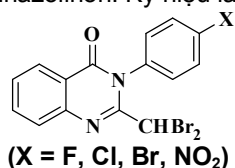
Bảng 1: Tính chất của các dẫn chất 2-methyl-3-p-substitutedphenyl-4(3H)-quinazolinon (1a-d) tổng hợp được

	X= F	X= Cl	X=Br	X=NO ₂
Ký hiệu	1a	1b	1c	1d
Hiệu suất (%)	75	80	78	84
Tính chất	Tinh thể vô định hình màu trắng	Tinh thể vô định hình màu trắng ngà	Tinh thể hình vảy, trắng ngà	Tinh thể vô định hình màu xanh nhạt
Nhiệt độ nóng chảy (°C)	150 – 151 °C	138-139 °C	149-151 °C	170 - 171 °C

Sắc ký lớp mỏng (R _f)	DCM-AcOEt (4:1): 0,71 <i>n</i> -Hex-aceton (5:2): 0,83 <i>n</i> -Hex-AcOEt (7:3): 0,79	Tương tự 1a	Tương tự 1a	Tương tự 1a
Phổ ¹ H-NMR	Phụ lục 1	Phụ lục 1	Phụ lục 1	Phụ lục 1

3.2. Tổng hợp dẫn chất 2-dibromomethyl-3-*p*-substitutedphenyl-4(3*H*)-quinazolinon (2a – d)

Đã tổng hợp, tinh khiết hoá, chứng minh cấu trúc và xác định tính chất của 4 dẫn chất 2-Dibromomethyl-3-*p*-substitutedphenyl-4(3*H*)-quinazolinon. Ký hiệu là **2a-d**.



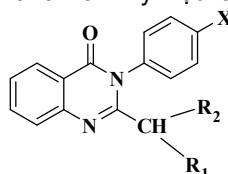
Bảng 2: Tính chất của các dẫn chất 2-dibromomethyl-3-*p*-substitutedphenyl-4(3*H*)-quinazolinon (**2a – d**) tổng hợp được

	X= F	X= Cl	X=Br	X=NO ₂
Ký hiệu	2a	2b	2c	2d
Hiệu suất (%)	60	70	68	80

Tính chất	Tinh thể hình kim, màu trắng	Tinh thể vô định hình, màu trắng	Tinh thể hình khối, màu trắng	Tinh thể vô định hình, vàng nhạt
Nhiệt độ nóng chảy (°C)	193 - 194 °C	204 - 205 °C	207 - 208 °C	220 - 221 °C
Sắc ký lớp mỏng (R _f)	DCM-AcOEt(4:1): 0,55 <i>n</i> -Hex-aceton(5:2): 0,67 <i>n</i> -Hex-AcOEt(7:3): 0,65	Tương tự 2a	Tương tự 2a	Tương tự 2a
Phổ ¹ H-NMR	Phụ lục 1	Phụ lục 1	Phụ lục 1	Phụ lục 1

3. Tổng hợp dẫn chất 2-disubstitutedmethyl-3-*p*-substitutedphenyl-4(3*H*)-quinazolinon (3a-s)

Đã tổng hợp, tinh khiết hoá, chứng minh cấu trúc và xác định tính chất của 19 dẫn chất 2-Disubstitutedmethyl-3-*p*-substitutedphenyl-4(3*H*)-quinazolinon. Ký hiệu là **3a-s**.



Bảng 3: Tính chất của các dẫn chất 2-disubstitutedmethyl-3-*p*-substitutedphenyl-4(3*H*)-quinazolinon (**3a-s**) tổng hợp được:

X, R ₁ , R ₂	Tên gọi/ Ký hiệu	Hiệu suất (%)	Tính chất	Nhiệt độ nóng chảy(°C)	Sắc ký lớp mỏng (R _f)	Phổ IR (cm ⁻¹)	Phổ ¹ H-NMR (DMSO, 500MHz)	Phổ MS
X = F, R ₁ = Br, R ₂ =Imi	2-(bromo-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -fluorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3a	40	Bột vô định hình, trắng ngà	119 – 120 °C	DCM-AcOEt(4:1): 0,28 <i>n</i> -Hex-aceton(5:2): 0,32 <i>n</i> -Hex-AcOEt(7:3): 0,30	1635 (C=O), 1610 (C=C), 1579 (C=N), 746 (aren thế)	Phụ lục 1	399,21
X= F, R ₁ =R ₂ = Imi	2-(di(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -fluorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3b	55	Tinh thể hình kim, màu trắng	120 – 121 °C	DCM-AcOEt(4:1): 0,38 <i>n</i> -Hex-aceton(5:2): 0,54 <i>n</i> -Hex-AcOEt(7:3): 0,50	Như trên	Phụ lục 1	386,27
X= F, R ₁ =Br, R ₂ = Tri	2-(bromo-(1 <i>H</i> -triazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -fluorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3c	35	Tinh thể hình kim, màu trắng	170 – 171 °C	DCM-AcOEt(4:1): 0,30 <i>n</i> -Hex-aceton(5:2): 0,34 <i>n</i> -Hex-AcOEt(7:3): 0,40	Như trên	Phụ lục 1	399,27
X= F, R ₁ =R ₂ =Tri	2-(di(1 <i>H</i> -triazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -fluorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3d	62	Tinh thể hình kim, màu xám nhạt	118 – 119 °C	DCM-AcOEt(4:1): 0,40 <i>n</i> -Hex-aceton(5:2): 0,60 <i>n</i> -Hex-AcOEt(7:3): 0,58	Như trên	Phụ lục 1	388,24
X=F, R ₁ =Br, R ₂ =Thi	2-(bromo-(thiazol-2-ylamino)methyl)-3-(<i>p</i> -fluorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3e	30	Tinh thể hình kim, màu cam nhạt	119 – 120 °C	DCM-AcOEt(4:1): 0,28 <i>n</i> -Hex-aceton(5:2): 0,32 <i>n</i> -Hex-AcOEt(7:3): 0,30	Như trên	Phụ lục 1	429,99
X=F, R ₁ =R ₂ =Thi	2-(di(thiazol-1-ylamino)methyl)-3-(<i>p</i> -fluorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3f	60	Bột vô định hình, màu nâu	182 – 183 °C	DCM-AcOEt(4:1): 0,37 <i>n</i> -Hex-aceton(5:2): 0,61 <i>n</i> -Hex-AcOEt(7:3): 0,52	Như trên	Phụ lục 1	450,35

X=Cl, R1=Br, R2=Imi	2-(bromo-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -clorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3g	40	Bột vô định hình, trắng ngà	129 – 131 °C	Tương tự 3a	Như trên	Phụ lục 1	413,38
X=Cl, R1=R2=Imi	2-(di(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -clorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3h	55	Tinh thể hình vảy, cam nhạt	144 – 145 °C	Tương tự 3b	Như trên	Phụ lục 1	402,22
X= Cl, R1=Br, R2=Tri	2-(bromo-(1 <i>H</i> -triazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -clorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3i	35	Tinh thể hình vảy, trắng	109 – 110 °C	Tương tự 3c	Như trên	Phụ lục 1	415,18
X= Cl, R1=R2=Tri	2-(di(1 <i>H</i> -triazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -clorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3j	62	Tinh thể hình vảy, vàng nhạt	144 – 145 °C	Tương tự 3d	Như trên	Phụ lục 1	304,37
X= Cl, R1=H, R2=Imi	2-((triazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -clorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3k	90	Tinh thể hình vảy, trắng ngà	145 – 146 °C	DCM-AcOEt(4:1): 0,52 <i>n</i> -Hex-aceton(5:2): 0,65 <i>n</i> -Hex-AcOEt(7:3): 0,60	Như trên	Phụ lục 1	337,22
X= Cl, R1=H, R2=Tri	2-((imidazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -clorophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3l	90	Tinh thể hình vảy, trắng ngà	145 – 146 °C	Tương tự 3k	Như trên	Phụ lục 1	336,78
X= Br, R1=Br, R2=Imi	2-(bromo-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -bromophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3n	55	Tinh thể hình vảy, trắng ngà	158 – 159 °C	Tương tự 3b	Như trên	Phụ lục 1	447,12
X= Br, R1=R2=Imi	2-(di(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -bromophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3m	40	Bột vô định hình, trắng ngà	135 – 136 °C	Tương tự 3a	Như trên	Phụ lục 1	457,13
X= Br, R1=Br, R2=Tri	2-(bromo-(1 <i>H</i> -triazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -bromophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3o	35	Bột vô định hình, xám nhạt	146 – 147 °C	Tương tự 3c	Như trên	Phụ lục 1	458,18
X= Br, R1=R2=Tri	2-(di(1 <i>H</i> -triazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -bromophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3p	62	Tinh thể hình kim, trắng ngà	159 – 160 °C	Tương tự 3d	Như trên	Phụ lục 1	448,22
X= Br, R1=Br, R2=Thi	2-(bromo-(thiazol-2-ylamino)methyl)-3-(<i>p</i> -bromophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3q	60	Bột vô định hình, màu cam	165 – 166 °C	Tương tự 3e	Như trên	Phụ lục 1	489,20
X= NO ₂ , R1= Br, R2=Imi	2-(bromo-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -nitrophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3r	40	Tinh thể hình kim, màu vàng	142 – 143 °C	Tương tự 3a	Như trên	Phụ lục 1	425,31
X= NO ₂ , R1=R2=Imi	2-(di(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)methyl)-3-(<i>p</i> -nitrophenyl)-4(3 <i>H</i>)-quinazolinon 3s	55	Tinh thể hình kim, màu vàng	170 – 171 °C	Tương tự 3b	Như trên	Phụ lục 1	413,37

KẾT LUẬN – ĐỀ NGHỊ

Bằng phương pháp đóng vòng giữa acid anthranilic với anhydrid acetic rồi tiếp tục phản ứng với các dẫn xuất của anilin để được sản phẩm thế vị trí số 3 của 4(3*H*)-quinazolinon, tiếp tục brom hóa để thế hydro của nhóm methyl ở vị trí số 2 thành dibromo, từ sản phẩm dibromo này chúng tôi đã thế các dẫn xuất dị vòng như imidazol, triazol và thiazol để thu được 19 chất, các chất này đã được chứng minh cấu trúc qua các phương pháp hóa lý hiện đại như IR, ¹H-NMR và MS và có cấu trúc đúng với dự đoán. Các sản phẩm này đang được đem thử nghiệm hoạt tính kháng nấm và kháng khuẩn.

Phụ lục 1: Phổ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 500MHz) của các chất tổng hợp được

Chất tổng hợp	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 500MHz)
1a	8,09 (dd, $J = 1,5\text{Hz}$, 8Hz, 1H, H5); 7,85-7,81 (m, 1H, H7); 7,65 (d, $J=1\text{Hz}$, 8,5Hz, 1H, H8); 7,53-7,49 (m, 3H, H6, H2', H6'); 7,41-7,37 (m, 2H, H3', H5'); 2,13 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)
1b	8,09 (dd, $J=1,5\text{Hz}$, 7,75Hz, 1H, H5); 7,86-7,82 (m, 1H, H7); 7,66-7,62 (m, 3H, H8, H3', H5'); 7,53-7,50 (m, 3H, H6, H2', H6'); 2,13 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)
1c	8,09 (dd, $J=1,5\text{Hz}$, 8Hz, 1H, H5); 7,86-7,82 (m, 1H, H7); 7,78-7,75 (m, 2H, H2', H6'); 7,66 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H, H8); 7,53-7,50 (m, 1H, H6); 7,46-7,43 (m, 2H, H3', H5'); 2,13 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)
1d	8,42-8,40 (m, 2H, H3', H5'); 8,11 (dd, $J=1,5\text{Hz}$, 7,75Hz, 1H, H5); 7,87-7,84 (m, 1H, H7); 7,66-7,80 (m, 2H, H2', H6'); 7,68 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, H8); 7,55-7,21 (m, 1H, H6); 2,14 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)
2a	8,29-8,28 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H, H5); 7,90-7,83 (m, 2H, H-aromatic); 7,58-7,55 (m, 1H, H7); 7,37-7,35 (m, 2H, H6, H8); 7,31-7,27 (m, 2H, H-aromatic); 6,07 (s, 1H, H_{CHBr_2})
2b	8,29-8,27 (dd, $J=1,5\text{Hz}$; 7,75Hz, 1H, H5); 7,91-7,83 (m, 2H, H-aromatic); 7,58-7,54 (m, 1H, H7); 7,37-7,35 (m, 2H, H6, H8); 7,31-7,28 (, 2H, H-aromatic); 6,07 (s, 1H, H_{CHBr_2})
2c	8,29-8,28 (dd, $J= 8\text{Hz}$, 1H, H5); 7,90-7,85 (m, 2H, H6, H8); 7,75-7,73 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H, H-aromatic); 7,58-7,55 (m, 1H, H7); 7,25-7,24 (m, 1H, H-aromatic); 6,06 (s, 1H, H_{CHBr_2})
2d	8,49-8,48 (m, 2H, H-aromatic); 8,30-8,29 (dd, $J=1\text{Hz}$, 7,75Hz, 1H, H5); 7,93-7,87 (m, 2H, H-aromatic); 7,63-7,59 (m, 3H, H6, H7, H8); 6,01 (s, 1H, H_{CHBr_2})
3a	8,28 – 8,22 (m, 2H, H2', H6'); 7,85 (d, $J= 2\text{Hz}$, 1H, H5); 7,39 (d, $J= 1\text{Hz}$, 1H, H2"); 7,32 – 7,27 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,06 – 7,03 (m, 2H, H3', H5'); 6,94 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,45 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 5,79 (s, 1H, CH)
3b	7,76 – 7,70 (m, 2H, H2', H6'); 7,50 (d, $J= 1,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,35 (d, $J= 1\text{Hz}$, 2H, H2"); 7,29 – 7,24 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,06 – 7,03 (m, 2H, H3', H5'); 6,91 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,40 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 5,49 (s, 1H, CH)
3c	8,02 – 7,96 (m, 2H, H2', H6'); 7,85 (d, $J= 4\text{Hz}$, 1H, H5"); 7,29 (d, $J= 1\text{Hz}$, 1H, H5); 7,21 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H, H3"); 7,09 – 7,04 (m, 3H, H6, H7, H8); 6,95 – 6,92 (m, 2H, H3', H5'); 5,21 (s, 1H, CH)
3d	7,57 – 7,51 (m, 2H, H2', H6'); 7,45 (d, $J= 4\text{Hz}$, 1H, H5"); 7,25 (d, $J= 1,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,24 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H, H3"); 6,80 – 6,75 (m, 3H, H6, H7, H8); 6,62 – 6,59 (m, 2H, H3', H5'); 5,29 (s, 1H, CH)
3e	8,25 – 8,22 (m, 2H, H2', H6'); 7,85 (d, $J= 1\text{Hz}$, 1H, H5); 7,30 – 7,27 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,26 – 7,24 (m, 2H, H3', H5"); 7,07 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,53 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 5,87 (d, $J= 3\text{Hz}$, 1H, CH); 5,06 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, NH)
3f	8,01- 7,95 (m, 2H, H2', H6'); 7,52 (d, $J= 1,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,06 – 7,01 (m, 3H, H6, H7, H8); 6,89 – 6,85 (m, 2H, H3', H5"); 6,59 (d, $J= 4\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,02 (d, $J= 4\text{Hz}$, 1H, H4"); 5,31 (d, $J= 2\text{Hz}$, 2H, NH); 4,87 (t, 1H, CH)
3g	8,69 (d, $J= 5\text{Hz}$, 1H, H5"); 7,99 (d, $J= 1\text{Hz}$, 1H, H2"); 7,61 – 7,56 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,36 – 7,30 (m, 2H, H2', H6"); 7,28 – 7,25 (m, 2H, H3', H5"); 6,92 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,70 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 4,91 (s, 1H, CH)
3h	8,10 (d, $J= 5\text{Hz}$, 1H, H5"); 7,70 (d, $J= 1\text{Hz}$, 1H, H2"); 7,49 – 7,45 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,44 – 7,29 (m, 2H, H2', H6"); 7,27 – 7,24 (m, 2H, H3', H5"); 7,04 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,71 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 4,90 (s, 1H, CH)
3i	7,97 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 7,54 (d, $J= 5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,46 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H3"); 7,29 – 7,24 (m, 3H, H6, H7, H8); 6,95 – 6,89 (m, 2H, H2', H6"); 6,62 – 6,59 (m, 2H, H3', H5"); 4,91 (s, 1H, CH)
3j	7,99 (d, $J= 4\text{Hz}$, 1H, H5"); 7,66 (d, $J= 5,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,47 (d, $J= 4\text{Hz}$, 1H, H3"); 7,30 – 7,25 (m, 3H, H6, H7, H8); 6,86 – 6,80 (m, 2H, H2', H6"); 6,60 – 6,57 (m, 2H, H3', H5"); 4,91 (s, 1H, CH)
3k	7,82 (d, $J= 4\text{Hz}$, 1H, H5"); 7,51 (d, $J= 5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,44 (d, $J= 4\text{Hz}$, 1H, H3"); 7,27 – 7,22 (m, 3H, H6, H7, H8); 6,86 – 6,80 (m, 2H, H2', H6"); 6,60 – 6,57 (m, 2H, H3', H5"); 4,09 (s, 1H, CH)
3l	8,68 (d, $J= 5\text{Hz}$, 1H, H5); 8,05 (d, $J= 1\text{Hz}$, 2H, H2"); 7,63 – 7,58 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,41 – 7,37 (m, 2H, H2', H6"); 7,35 – 7,25 (m, 2H, H3', H5"); 6,95 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,74 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 4,07 (s, 1H, CH)
3n	8,26 – 8,56 (m, 2H, H2', H6"); 7,97 (d, $J= 1,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,61 (d, $J= 1\text{Hz}$, 1H, H2"); 7,39 – 7,34 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,24 – 7,21 (m, 2H, H3', H5"); 6,95 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,46 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 5,70 (s, 1H, CH)
3m	8,16 (d, $J= 1,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,87 (d, $J= 1\text{Hz}$, 2H, H2"); 7,36 – 7,31 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,19 – 7,10 (m, 4H, H2', H6', H3', H5"); 6,91 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,70 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 5,27 (s, 1H, CH)
3o	8,31 – 8,25 (m, 2H, H2', H6"); 7,82 (d, $J= 4,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 7,40 (d, $J= 1,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,38 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H, H3"); 7,26 – 7,21 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,19 – 7,16 (m, 2H, H3', H5"); 4,93 (s, 1H, CH)
3p	8,03 (d, $J= 4,5\text{Hz}$, 2H, H5"); 8,02 – 7,96 (m, 2H, H2', H6"); 7,30 (d, $J= 1,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,26 (d, $J= 4,5\text{Hz}$, 2H, H3"); 7,17 – 7,12 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,04 – 7,01 (m, 2H, H3', H5"); 5,21 (s, 1H, CH)
3q	8,25– 8,19 (m, 2H, H2', H6"); 7,84 (d, $J= 1\text{Hz}$, 1H, H5); 7,30– 7,25 (m, 3H, H6, H7, H8); 7,17– 7,14 (m, 2H, H3', H5"); 7,02 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,49 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 5,78 (d, $J= 4\text{Hz}$, 1H, CH); 4,92 (d, $J= 4,5\text{Hz}$, 1H, NH)
3r	8,05 – 8,02 (m, 2H, H3', H5"); 7,90 (d, $J= 1,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,64 (d, $J= 1\text{Hz}$, 1H, H2"); 7,63 – 7,57 (m, 2H, H2', H6"); 7,56 – 7,51 (m, 3H, H6, H7, H8); 6,96 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,48 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 5,32 (s, 1H, CH)
3s	8,04 – 8,01 (m, 2H, H3', H5"); 7,89 (d, $J= 1,5\text{Hz}$, 1H, H5); 7,63 (d, $J= 1\text{Hz}$, 1H, H2"); 7,60 – 7,54 (m, 2H, H2', H6"); 7,53 – 7,48 (m, 3H, H6, H7, H8); 6,92 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H5"); 6,45 (d, $J= 3,5\text{Hz}$, 1H, H4"); 5,38 (s, 1H, CH)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Thảo, *Hóa học các hợp chất dị vòng*, Nhà xuất bản giáo dục, 162, 2001.
2. Agariw A. L., Das and Ray, *J. Ind. Chem.*, 7, 31, 1942.
3. Armarego W. L. F., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1, 253-309, 1963.
4. Brian. S. Furniss et al; *Vogel's textbook of practical*

organic chemistry, Longman Scientific & Technical, fifth edition, 1994, 579.

5. Eicher T., Hauptmann S.; *The chemistry of heterocycle*, 1995, 208-211.

6. Rees C. W., Scriven E. F. V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 6, 195-231, 1996.

US Patent 6303615, 2001.